

Statistiques de Consommation des Médicaments

ESSAI D'INTERPRÉTATION

TRAVAIL du LABORATOIRE de PHARMACIE CHIMIQUE et PHARMACOLOGIE
de la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et de la PHARMACIE d'APPROVISIONNEMENT du SERVICE de SANTÉ
de la 8^e RÉGION MILITAIRE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

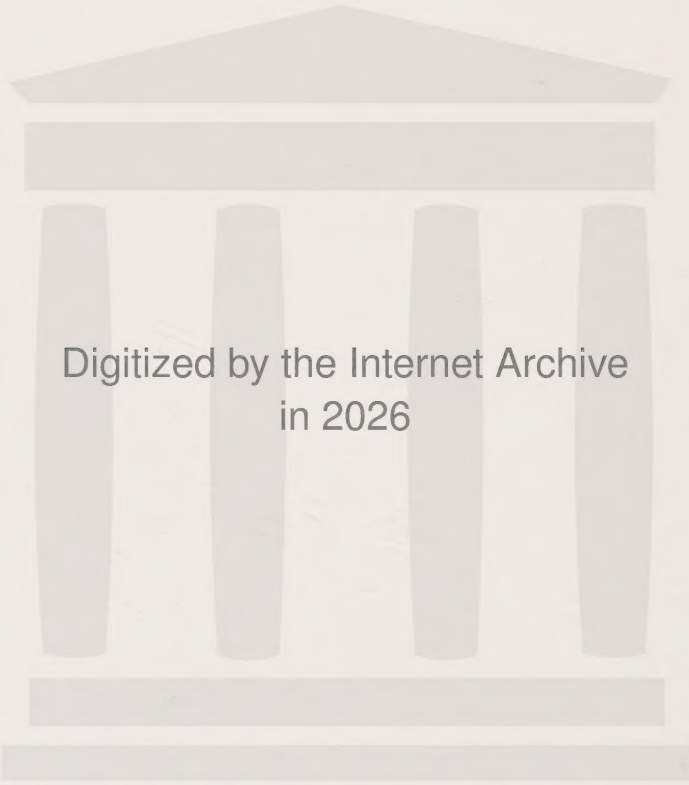
(SECTION DE PHARMACIE)

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 25 Novembre 1953

par

LELOUCHE CHARLES
NÉ LE 22 JUIN 1929, EN ALGER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

STATISTIQUES DE CONSOMMATION DES MÉDICAMENTS

ESSAI D'INTERPRÉTATION



A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. LEULIER

Professeur de Pharmacie et Pharmacologie
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Membre correspondant de l'Académie de Pharmacie
Officier de la Légion d'Honneur

A MON PERE

A MA MERE

A MA SŒUR

Faible témoignage d'une profonde affection.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur B. DREVON

Professeur de Pharmacie et Pharmacologie
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Monsieur le Professeur L. REVOL

Professeur de Pharmacie Galénique et Matière Médicale
Pharmacien Chef de l'Hôpital Psychiatrique du Vinatier

Monsieur le Professeur Agrégé J. DORCHE

Maître de Conférences
Agrégé Stagiaire
Pharmacien Chef des Hôpitaux

A NOS MAITRES
DES FACULTES DE MEDECINE ET PHARMACIE
D'ALGER ET DE LYON

A NOS CHEFS
DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

A MES AMIS

FACULTE DE MEDECINE
& PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire M. J. LEPINE
Doyen M. H. HERMANN
Assesseur M. J. GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, VILLARS, COLLET, CLUZET, BERARD,
GUIART, PIERY, CADE, PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY,
TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND.

PROFESSEURS

Clinique médicale A
Clinique médicale B
Clinique chirurgicale A
Clinique chirurgicale B
Clinique ophtalmologique
Clinique oto-rhino-laryngologique
Clinique urologique
Clinique et prophylaxie de la Tuberculose
Clinique dermatologique et syphiligraphie
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie
Clinique de chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile
Clinique gynécologique
Clinique obstétricale
Clinique stomatologique
Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
Pharmacie et pharmacologie
Physiologie
Anatomie pathologique
Physique biologique radiologique et physiothérapie

Médecine du Travail
Parasitologie et pathologie exotique
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
Chimie organique et toxicologie
Pathologie générale et expérimentale
Hydrologie thérapeutique et climatologie
Anatomie
Pathologie interne

MM. FROMENT
P. RAVAUT
SANTY
WERTHEIMER
BONNET
REBATTU
CIBERT
DUFOUT
GATE

DECHAUME

SEDALLIAN

GUILLEMINET
POLLOSSON
PIGEAUD
DUCLOS

BERNHEIM
LEULIER
HERMANN
J.F. MARTIN

PONTHUS (détaché
à Beyrouth)
MAZEL
GARIN

ROCHET
CHAMBON
JOSSERAND
DELORE
GABRIELLE
CROIZAT

Chimie biologique et médicale	ENSELME
Pathologie chirurgicale	MALLET-GUY
Histologie	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL
Médecine légale et déontologie	BOURRET
Thérapeutique	LEVRAT
Hygiène	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND
Botanique et cryptogamie	NETIEN

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chimie organique et toxicologie	MM. BADINAND
Obstétrique	BANSSILLON
Pharmacie et pharmacologie	DREVON

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Physique biologique	MM. BERGER
Parasitologie	COUDERT
Parasitologie	ROMAN
Histologie	TUSQUES
Bactériologie	BERTOYE A.
Physiologie	CHATONNET
Physiologie	CIER
Biochimie médicale	CREYSSSEL R.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale	MM. BRUN
» » »	GIRARD M.
» » »	GIRARD P.
» » »	JEUNE
» » »	VACHON
» » »	GALY
» » »	GONIN
Pathologie chirurgicale	BERARD
» » » »	DESJACQUES
» » » »	LABRY
» » » »	TRILLAT
» » » »	DARGENT
» » » »	MANSUY
» » » »	GUILLET
Orthopédie	MARION Joseph
Obstétrique	BROCHIER
» »	MAGNIN
» »	MATHIEU J.
Anatomie pathologique	GUICHARD
Anatomie	LATARJET
Urologie	PERRIN
Ophtalmologie	PAUFIQUE
Neuro-chirurgie	LECUIRE
Oto-rhino-laryngologie	MAYOUX
Dermato-syphiligraphie	THIERS
Médecine légale et médecine du Travail	ROCHE

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES AGREGÉ

Hygiène	BENAZET
-------------------	---------

Etudiant de la Faculté de Médecine et de Pharmacie d'Alger, l'accueil qu'a bien voulu nous réserver à LYON, dans son laboratoire, Monsieur le Professeur LEULIER, nous a touché très profondément et nous le remercions du grand honneur qu'il nous a fait en s'intéressant à notre travail, et en acceptant de présider le jury de cette thèse ; nous le prions d'accepter l'expression de notre profonde gratitude et de nos sentiments respectueux.

Monsieur le Professeur DREVON n'a pas été seulement, il y a plus de trois ans, l'instigateur de ce travail, il l'a patiemment suivi et nous en a confié la mise au point définitive. Il nous a guidé avec l'indulgence nécessaire à nos hésitations de débutant, ne ménageant ni temps, ni conseils, et s'attachant surtout à nous faire comprendre l'intérêt et la valeur en soi d'un travail honnête, minutieux et qui, en dépit de la monotonie des statistiques, côtoie, à chaque instant, les grands problèmes de la pharmacologie moderne. Il nous a surtout invité à rechercher et perfectionner une méthode de travail adaptée à l'étude entreprise. Qu'il nous soit permis de lui dire notre sincère attachement et notre gratitude.

Le Professeur REVOL ne nous a pas non plus ménagé son temps, ni ses conseils et les entretiens qu'il a bien voulu nous accorder dans le Service qu'il dirige, nous ont révélé les aspects particuliers de la thérapeutique psychiatrique. Nous sommes très honoré qu'il ait accepté d'argumenter notre thèse et l'en remercions profondément.

Monsieur le Professeur DORCHE qui est aujourd'hui notre juge, a été notre introducteur auprès de l'Administration des hospices et nous a facilité l'accès à la Pharmacie Centrale des Hospices Civils de LYON où Monsieur RIZARD nous a accueilli avec sa bienveillance coutumière, nous laissant puiser largement dans les archives. Nous les remercions l'un et l'autre très sincèrement.

Monsieur le Professeur MONNET a été notre Maître pendant cinq années ; la clarté et la logique de son enseignement nous firent aimer l'étude de la pharmacie chimique et les conseils judicieux qu'il nous a donnés, malgré l'éloignement, ont largement facilité notre tâche.

Sans l'accord de Monsieur le Pharmacien Commandant MORAUX, Gestionnaire de la Pharmacie d'Approvisionnement du Service de Santé de la 8^e Région, ce travail n'aurait pu s'accomplir. Mais, non content de nous faciliter la tâche, il nous a prodigué son aide éclairée et son expérience, appuyant du poids de son autorité certaines démarches officielles qui se sont révélées indispensables pour mener à bien ce travail. Les mots expriment faiblement la reconnaissance et les sentiments respectueux que nous lui portons, alors que s'achève notre stage dans son service.

Sans pouvoir citer, sans oubli, chacun de ceux qui nous ont accueilli ou aidé, nous les assurons de notre gratitude et de la sincérité de nos remerciements, en particulier : Monsieur MASSEGUIN, Directeur du Service d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie du Gouvernement Général de l'A.O.F. (DAKAR) ; Messieurs les Pharmaciens des Troupes Métropolitaines et Coloniales : Colonels GASQ (DAKAR) ; DANTEC (TANANARIVE) ; DENIEL (YAOUNDE) ; LE BORGNE (BRAZZAVILLE) ; Commandants THEBAUD (PONDICHERY) ; KERGONOU (DAKAR) ; Capitaines GUE-RE (ALGER) ; ACKER (PAPEETE) ; Monsieur le Médecin Commandant OLIVIER, Spécialiste des Hôpitaux Militaires.

Nous tenons à exprimer aussi notre reconnaissance à tous les Directeurs des organismes auxquels nous nous sommes adressé et qui ont répondu de façon si bienveillante et si documentée à nos questions, en particulier : l'Organisation Mondiale de la Santé, le Comité Central Permanent de l'Opium (GENEVE), les Etablissements SPECIA, GIVAUDAN-LAVIROTTE, GIFRER-BARBEZAT et l'American Pharmaceutical Association.

INTRODUCTION

Chaque année qui s'achève ramène, dans les organismes chargés de la distribution des médicaments, l'obligation de fournir une comptabilité rigoureuse ; le plus souvent, elle ne paraît exploitée qu'à des fins strictement budgétaires.

Notre ambition a été de rechercher si le classique « inventaire permanent » pouvait aussi servir à une étude raisonnée des variations de la thérapeutique. Des tentatives nombreuses ont été faites dans ce sens au fil des années. CHARONNAT les a rappelées en 1951 dans son étude sur « L'Evolution de la thérapeutique moderne » et note que le titre commun des publications de ses prédécesseurs à la Direction Technique de la Pharmacie Centrale des hôpitaux de Paris : « La thérapeutique jugée par les chiffres » révèle une continuité de pensée très significative. Il vient en effet immédiatement à l'esprit de faire servir la statistique à des fins plus nuancées que l'établissement d'une pièce administrative et d'atteindre, par elle, certains jugements de valeur. Il semblait a priori que ce « jugement » ne fût possible qu'en haut lieu, et que seul un organisme central, voire national, fût capable de dégager de la poussière de ses archives des indications générales valables.

Mais nous savons aujourd'hui qu'une enquête n'a pas besoin d'être exhaustive pour être probante. Des instituts, surtout lorsqu'ils travaillent sur des faits et non sur des opinions, effectuent des sondages d'une portée indiscutable en limitant à quelques milliers, voire à quelques centaines, leurs sources d'information.

Il nous a paru intéressant de rechercher dans quelle mesure une enquête sur la consommation des médicaments, faite sur le plan régional, apporterait des données superposables à celles que fournissent les enquêtes réalisées à plus vaste échelle.

Ce thème de travail, qui nous a été suggéré par le Professeur B. DREVON, supposait non seulement le relevé patient et scrupuleux des documents accumulés dans les pharmacies d'approvisionnement civile et militaire de notre région, mais encore la confrontation de ces relevés avec des documents du même ordre rassemblés dans d'autres régions de France ou de l'Union Française, ou dans d'autres pays.

Le dépouillement des archives de la Pharmacie d'Approvisionnement du Service de Santé de la 8^e Région, commencé depuis trois années avec l'autorisation et les encouragements de Monsieur le Pharmacien Commandant MORAUX, représentait un travail considérable, souvent abandonné mais remis sur le chantier. Notre affectation comme pharmacien-auxiliaire dans cet Etablissement, nous a permis de le mener à bien. Il nous a fallu entreprendre et achever le même travail en nous adressant à la Pharmacie Centrale des Hospices Civils de Lyon et nous n'aurions pu y parvenir sans l'accueil compréhensif et la bienveillance de son Pharmacien-Chef, Monsieur RIZARD. Les documents provenant de ces deux sources une fois réunis, leur confrontation avec ceux publiés pour l'ensemble des établissements hospitaliers de la région parisienne devenait possible. Dans quelques cas particuliers (acide acétylsalicylique, oestrogènes, stupéfiants, etc...) il nous a paru nécessaire pour fixer le niveau non plus de la consommation mais de la production, de nous adresser directement aux firmes qui les fabriquent en France, à des organismes nationaux, tels que l'American Pharmaceutical Association, ou encore internationaux comme l'Organisation Mondiale de la Santé où nous sommes allé nous documenter sur place, à Genève. Ainsi, commencée avec le souci d'établir une **méthode de travail** et de juger sa **validité**, cette recherche locale nous est apparue assez vite comme susceptible d'une extension beaucoup plus grande. Nous avons cependant dû limiter notre ambition à l'exposé des résultats d'ensemble.

Aucun ordre particulier n'était entièrement satisfaisant pour l'exposé de ce travail. Il nous a semblé toutefois logique et commode de grouper les médicaments d'après leur action thérapeutique dominante. Il devenait ainsi pos-

sible de réunir dans un même chapitre, souvent, dans l'ordre chronologique de leur apparition, des médicaments qui avaient été la promesse ou l'affirmation d'un progrès. Les buts profonds de la pharmacologie sont d'améliorer la spécificité et l'activité d'une molécule thérapeutique, tout en diminuant, si possible, son inévitable « toxicité ». Seule la classification pharmacologique pouvait permettre de retrouver à la même place, ou dans un même tableau de chiffres, les médications anciennes, en voie d'abandon, et les nouvelles, sans cesse améliorées, faisant ainsi apparaître, sinon toujours les progrès, du moins l'évolution de la thérapeutique.

Nous avons tenté d'expliquer les raisons de l'évolution constatée. Il n'est pas douteux que les « effets secondaires » d'un médicament sont à évoquer lorsqu'il s'agit de comprendre certains abandons. Le plus souvent gênants, ces effets secondaires doivent être bien connus du pharmacien comme du médecin ; cette connaissance permet, dans une certaine mesure, de prédire la fortune d'un remède. La « toxicologie » d'un médicament explique presque toujours les préventions du thérapeute. Le cas extrême est celui où la toxicité et l'action sont nulles et l'activité souvent plus proche de zéro que la toxicité... L'abandon du médicament s'impose alors, mais cet abandon ne suit pas toujours aussitôt la preuve de l'inexistence de ses vertus : c'est la phase du déclin, que les statistiques permettent de constater et souvent de prévoir. Le sort d'un médicament en milieu hospitalier indique parfois plusieurs années à l'avance, celui que lui fera le grand public. Nul créateur de médicaments nouveaux, d'associations médicamenteuses nouvelles, ne devrait négliger cette source d'information.

Il est des cas où les statistiques ne s'interprètent pas avec autant de facilité. Il faudrait, en effet, connaître pour apprécier à sa juste valeur l'intérêt que présente un médicament, le nombre exact des patients auxquels il a été administré. Ce paramètre est fort difficile à fixer et la division d'un poids par le nombre total des hospitalisés dans une région, est un artifice dont personne n'est dupe.

Il va de soi que nous avons tenu compte pour nuancer nos interprétations, surtout en ce qui concerne les con-

sommations de la Pharmacie Régionale du Service de Santé, de l'existence des camps de prisonniers, de l'afflux des médicaments américains ou allemands, des effectifs et de l'état des hospitalisés, et du grand nombre des malades de la période 1945-46.

Nous n'ignorons pas non plus les difficultés que soulève, dans la présentation des statistiques sérieuses, l'existence pendant la période comprise entre Juin 1940 et 1946, d'un rationnement qui a joué aussi en matière de médicaments. Cette remarque est de notre Maître à la Faculté d'Alger, Monsieur le Professeur MONNET.

Quelques médicaments, abandonnés des thérapeutes, restent très demandés en raison de leur emploi comme réactifs, ou pour les usages généraux d'un hôpital. Il faut souvent dissocier ces deux motifs, très différents, de leur consommation. Le cas est fréquent aussi des médicaments dont le brusque renouveau s'explique par un retour non moins brusque de l'affection qu'ils combattent. La vogue des médicaments antiparasitaires qui suit les guerres, en est un exemple. A l'opposé, la consommation d'autres médicaments décroît parce que la maladie elle-même tend à disparaître, vaincue par des mesures générales d'hygiène ou par d'opportunes vaccinations. N'a-t-on pas disserté sur « la naissance, la vie et la mort des maladies infectieuses » (Ch. NICOLLE) ? Bien d'autres maladies suivent ce cycle; nul doute que l'usage accru des tonicardiaques, des hypnotiques, des sédatifs, soit en liaison avec les exigences croissantes qu'impose à l'individu la vie moderne. Certains médicaments, enfin, ont vu leur champ d'action se déplacer ou s'étendre. De facteurs de croissance ou d'assimilation qu'elles étaient naguère, les hormones et les vitamines se voient promues au rang de panacées générales ; leur posologie n'est plus celle qu'admettent encore les oligo éléments, mais de médicaments courants.

C'est dire que la connaissance des consommations, résultat d'une véritable « observation » et base objective de comparaisons possibles, ne peut servir aux inductions et aux généralisations fructueuses qu'accompagnée de considérations parfois très subtiles. Il faut que celui qui lit un tableau de chiffres l'interprète avec prudence pour lui fai-

re signifier des choses justes. Le « mensonge » des statistiques n'est fait le plus souvent que du manque d'esprit de ceux qui — au sens littéral — les exploitent.

C'est dans cet esprit que nous avons tenté d'interpréter nos documents. Nous ne nous dissimulons pas les insuffisances de certains chapîtres. C'est l'abondance de la documentation plutôt que la pauvreté des sources bibliographiques qui nous a incité à être bref. Notre travail, en effet, intéresse presque tous les médicaments classiques : entrer dans les détails eut été impossible. Mais il n'est pas douteux qu'il y aurait intérêt, ainsi que le souhaitait notre Maître, à tenter d'appliquer la méthode à l'étude de l'évolution des formules des médicaments spécialisés. Des documents s'accumulent, qui seront un jour exploités.

Si l'esprit de ce travail impliquait le choix de la classification pharmacologique, l'ordre des chapitres ne pouvait être qu'arbitraire. Nous avons adopté le suivant :

- Analgésiques antipyrétiques
 - Anesthésiques
 - Hypnotiques
 - « Stupéfiants »
 - Antispasmodiques
 - Médicaments agissant comme stimulants cortico-médullaires
 - Médicaments agissant sur la circulation : Tonicardiaques, Anticoagulants
 - Antihistaminiques
 - Antiseptiques
 - Médication et chimiothérapie antisyphilitique
 - Antipaludiques
 - Antiamibiens
 - Parasitocides et Insecticides
 - Sulfamides
 - Antibiotiques
 - Sérums et vaccins
 - Vitamines et Hormones
 - Révulsifs et Rubéfiants
 - Purgatifs
 - Alcalins et « neutralisants ».
-

ANALGESIQUES - ANTIPYRETIQUES ET MÉDICAMENTS SALICYLES

Dans ce groupe disparate, où les propriétés analgésiques antipyrétiques et antiinfectieuses se trouvent intimement liées, quelle que soit la structure chimique du médicament, nous réunirons, de façon assez artificielle :

- A. — **ACETANILIDE, PHENACETINE, ANTIPYRINE, AMIDOPYRINE, (Pyramidon) ;**
- B. — **PHENICARBAZIDE (Cryogénine) ;**
- C. — **SALICYLATE DE SODIUM, ACIDE ACETYL-SALICYLIQUE, SALICYLATE de METHYLE ;
ACIDE PARA-AMINO-SALICYLIQUE, etc...**

Les tableaux 1, 2, qui constituent l'essentiel de la documentation que nous apportons, ne suivent pas toujours cet ordre, d'ailleurs arbitraire. De nombreuses terminologies ont été proposées, et le groupement de l'acide para-amino-salicylique avec les salicylés ne s'impose vraiment que sur le plan de la chimie organique : nous aurions tout aussi bien pu le rattacher — sur le plan chimiothérapique — aux autres molécules tuberculostatiques, telles que les sulfones ou les semi-carbazones. Si nous n'avons pas cru devoir le faire, c'est que le groupe des médicaments « anti-tuberculeux » est en pleine évolution et qu'il nous était pratiquement impossible de bâtir un chapitre cohérent avec des statistiques de consommation datant d'un passé par trop proche. L'isoniazide — pour ne citer qu'elle — eût échappé complètement à la comparaison, et nous avons dû, par nécessité, nous en tenir aux données classiques des dix ou quinze dernières années.

L'ACETANILIDE (Antifébrine) utilisée exclusivement comme antipyrétique, n'a pas résisté longtemps aux inconvénients de son administration prolongée : hébétude, pâleur, cyanose (38, 75). On l'utilise encore néanmoins, dans

certaines régions, en médecine vétérinaire pour traiter la gourme et les accès fébriles du cheval. L'acétyl-para-aminophénoi lui est préféré aux Etats-Unis (64).

La PHENACETINE, moins toxique, doit être utilisée avec prudence car son administration provoque souvent de l'hémoglobinurie et à la longue, peut apparaître une véritable anémie hémolytique (75). Sa consommation reste régulière, sans atteindre, toutefois, les chiffres élevés d'autres analgésiques (Tableaux 1).

La consommation de **l'ANTIPYRINE** se maintient depuis longtemps, mais semble cependant en léger déclin ; les cas d'intolérance chez certains sujets se manifestant par de l'urticaire ou des érythèmes (72) appellent quelque prudence dans son utilisation (Tableau 1).

L'usage de **l'AMIDOPYRINE** (Pyramidon) au contraire, malgré les mises en garde des pharmacologues, ne cesse de progresser. On estime qu'en Angleterre 50 malades meurent chaque année d'agranulocytose après utilisation de pyramidon et depuis peu, on l'accuse, en outre, de provoquer une hypoprothrombinémie (75) (Tableau 1). Il ressort des chiffres du tableau n° 1 que l'on préfère, du moins en France et dans l'Armée, des médications plus anodines.

La PHENICARBAZIDE (Cryogénine), malgré la continuité et la douceur d'une action par ailleurs très efficace, paraît bien oubliée aujourd'hui comme antipyrétique. C'est l'exemple d'un injuste désintérêt quand on sait que son usage prolongé est sans inconvénient, qu'il ne provoque, en particulier, aucun accident rénal ou hématologique, on ne peut que souhaiter un renouveau de sa faveur auprès du médecin (60).

Les dérivés de **l'ACIDE SALICYLIQUE** forment, ainsi que nous l'avons déjà signalé, un groupe chimiquement homogène, mais dont on retrouve aujourd'hui des représentants dans des chapitres très divers de la thérapeutique. La Classification de **TIFFENEAU** (113) adoptée jusqu'ici serait à modifier. Nous avons dit plus haut les raisons du maintien

dans ce chapitre de tous les médicaments du groupe, sans distinction de leurs utilisations médicales.

Le SALICYLATE de SODIUM, malgré de vives controverses, n'a fait que s'affirmer comme spécifique de la maladie rhumatismale depuis 1877, époque où SEE démontrait son activité.

Les travaux les plus récents ont encore développé l'intérêt de cette médication en confirmant les propriétés analgésiques, antipyrétiques, et anti-infectieuses du radical-salicyl (80). D'après ces travaux, le Salicylate semble agir comme antagoniste du ou des facteurs de diffusion comme antihyaluronidase ; si l'on adopte les théories et la terminologie en vogue, on admet aussi depuis peu que le salicylate agirait comme l'A.C.T.H. en provoquant une sécrétion de Cortisone (Ecole de MONTREAL et, en FRANCE, de COSTE et ses collaborateurs) (17).

Mais cet agent chimique si précieux peut entraîner des troubles divers : irritation de l'estomac, phénomènes d'intolérance (vomissements, diarrhée) acidose. Il peut provoquer des troubles nerveux accompagnés de bourdonnements d'oreille, de bouffées de chaleur, etc... (65). L'atteinte des nerfs optique et acoustique peut aboutir à la cécité ou à la surdité totale (21).

Les statistiques annoncent un recul qu'il est nécessaire de commenter (Tableau 1).

Le salicylate pur est moins prescrit de nos jours, mais les formes dérivées spécialisées, très nombreuses, essaient de pallier les inconvénients signalés. La consultation du Répertoire des Spécialités Françaises de VIDAL ou du Formulaire des Médicaments Nouveaux de WEITZ et SINGIER (120) nous renseigne abondamment sur les améliorations proposées :

L'Entérosalicyl vitaminé contient du salicylate et un complexe vitaminique (B1, C, K, P.P.) enrobés de capsules glutinisées qui éliminent, en partie, l'action irritante sur la muqueuse gastrique (*). Quant à l'hypoprothrombinémie,

(*) C'est aussi le but recherché dans la création par le Service de Santé des comprimés glutinisés. Dans la 8^e Région, en 1952, sur 18,3 kg de comprimés de salicylate consommés, 13,3 kg étaient sous forme glutinisée.

consécutive à la carence en vitamine K (80) provoquée par le Salicylate, elle est également contre-battue par l'association aux vitamines ; on sait, en effet, que l'ion salicyl provoque une élimination accrue de vitamine C et une sensibilité anormale des capillaires (75). La Vitamine B1 remédie aux troubles nerveux, quant à l'amide nicotinique (vitamine P.P.) elle atténuerait les troubles gastriques par son action protectrice sur le tube digestif et le foie (MENGHINI et NORZA) (74) (102).

Le Dinucian (acide salicylo-salicylique) n'exercerait pas sur les parois gastriques l'effet irritant de l'acide salicylique ; il s'hydrolyse lentement en milieu alcalin, dans l'intestin, sans aboutir à l'acidose salicylée.

Le Salisuccyl (acide succinyl-salicylique) possède plusieurs particularités : la fonction phénol, responsable en grande partie de l'irritation gastrique, est bloquée. Son hydrolyse dans l'intestin libère deux molécules de salicylate et une molécule d'acide succinique, résorbées et conduites au foie par la veine porte. On connaît le rôle de la glande hépatique dans les transformations de l'ion salicyl en vue de sa « détoxication » et de son élimination après glycurol et sulfoconjuguaisons (formation d'acide salicyl-urique). L'administration d'acide succinique apporté par le médicament lui-même, éviterait les troubles du fonctionnement du foie, consécutifs à ce travail.

Le Salisulfite est une association de salicylate et d'hyposulfite en comprimés glutinisés. L'hyposulfite, en plus de ses propriétés désintoxicantes, augmenterait de 1/3 l'activité du salicylate (MARCHAL) (68).

Ces quelques exemples indiquent le sens des efforts des pharmacologues et démontrent que si le salicylate pur est, à coup sûr, en déclin, par contre, la médication salicylée sous ses formes améliorées, est nettement en progrès. Les chiffres en eux-mêmes ont un sens, mais il faut se montrer très prudent avant d'en tirer des conclusions. La thérapeutique évolue en s'appuyant sur les bases d'un antique empirisme, rejette ce que la pratique ne confirme pas, mais sait aussi faire son profit du rajeunissement des plus anciens remèdes.

Il est encore prématuré de parler de l'évolution du **GENTISATE de SODIUM**, aussi actif et incontestablement mieux toléré que le Salicylate (4).

ACIDE ACETYL-SALICYLIQUE (Aspirine). — Il est peu d'affections douloureuses qui ne puissent bénéficier de l'administration de l'acide acétyl-salicylique (SAVY) ; rhumatismes articulaires aigus, algies, sciatiques, lumbago, goutte, migraine, maux de dents, tabès, céphalées, grippe, etc... sont justiciables de l'aspirine, médicament populaire par excellence.

La Grande-Bretagne, en 1946, a consommé 2.550.910 kg d'aspirine contre 950.500 en 1937 (92).

En France, les données partielles sont tout aussi éloquentes (Tableau 1). La production chez certain fabricant important est passée de 260.000 kg en 1938 à 350.000 kg en 1952. Comme le signale CHARONNAT, on ne peut cependant pas parler de « montée en flèche ». L'aspirine mit cinquante ans avant de démarrer après sa découverte en 1853, mais ce sont souvent les médicaments à début difficile qui ont ensuite la fortune la plus éclatante.

Ces notions de croissance et de longévité d'un produit, nous permettent de parler de la « vie d'un médicament » alors que certains, à tort ou à raison, s'obstinent à ne parler que de « mode »... « La faveur et l'abandon ne sont pas, « en fait de remèdes, choses de fantaisie : s'il en était ainsi, « la médecine ne serait qu'une succession de prédilections « aventureuses. On essaie, honnêtement, on ne recule de « vant aucune tentative, on prend ou l'on quitte un médicament. Le hasard ou la mode (nous ajouterons la publicité) peuvent influencer les premières tentatives, mais la « valeur du produit finit par l'emporter » (12).

L'odeur, si désagréable du **SALICYLATE de METHYLE**, est une cause certaine de sa décadence et explique le succès d'autres dérivés : Salicylates de benzyle, d'amyle, de glycol, qui ne présentent pas cet inconvénient (Tableau 1).

Le **P.A.S.**, après une montée en flèche, semble déjà être moins utilisé. Est-ce la conséquence des essais de l'Iso-niazide, des sulfones (109) ? Il est encore trop tôt pour ju-

TABLEAU N° 1.

Consommation en kg	1900-6	1913	1928	1936	1938	1945	1948	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS								
Phénacétine			12		38		171	
Antipyrine			104		125		88	
Amidopyrine (Pyrami- don)	0,7				36		155	
Acide acétylsalicylique..	33	347	950		1.100		1.700	
Salicylate de sodium ..	400		700		650		175	
Salicylate de méthyle..	2	700	589		459		300	
Ph. Centr. Hôpitaux LYON								
Phénacétine				2	3	4	4,5	2,3
Phénicarbazide (Cryo- génine)				7,3	5,3	4,5	1,8	2,6
Antipyrine				47	18	60	58	50
Amidopyrine (Pyrami- don)				17	52	17	26	19
Acide acétylsalicylique..				604	640	550	800	860
Salicylate de sodium ..				92	103	76	53	29
Salicylate de méthyle..				36	19	14	13	7
Ph. App. Sec Sté 8° Rég.								
Acétanilide				0,14		0,12	0,06	0,04
Phénacétine				0,2		6	2,6	5
Phénicarbazide (Cryo- génine)						14	2	0,2
Antipyrine				32		43	12	8
Amidopyrine				7		13	2	1
Acide acétylsalicylique..				86		125	195	195
Salicylate de sodium ..				38		63	17	18,3
Salicylate de méthyle..				80		95	32	19

TABLEAU N° 2.

		1950	1951	1952
Pharmacie Centr. Hospices Civils LYON				
P.A.S. ampoule injectable	Nbre	32.500	63.000	34.000
P.A.S. comprimé	Nbre	138.000	155.000	55.000
P.A.S. granulé	kg	1.971	1.473	550
Pharm. Approv. Sec Santé 8° Région				
P.A.S. ampoule injectable 1 g	Nbre		140	160
P.A.S. ampoule injectable 5 g	Nbre		150	200
P.A.S. flacon perf. sang. 500 cc. 30/1000			460	3.846
P.A.S. granulé	kg	225	300	75

ger. L'examen du Tableau 2 fait ressortir que la forme granulée disparaît peu à peu, mais il est intéressant de souligner le succès remporté, dans les Etablissements du Service de Santé de l'Armée, par la soluté injectable de P.A.S. pour perfusion sanguine, délivré en flacons de 500 centimètres cubes. Cette présentation correspond à la logique, en effet, le P.A.S. per os, serait la plupart du temps, sans efficacité pour les lésions cavitaires. Les troubles digestifs et autres (anémie hémolytique) (114) imposent de faibles doses et forcent même, quelquefois, à interrompre le traitement. Une étude de la concentration sanguine, après perfusion de 15 g de P.A.S. en deux heures, montre une forte hémococoncentration (300 mg/litre) qui se maintient vingt heures à ce taux efficace. Par la voie buccale, on atteint seulement une concentration dans le sang d'environ 20 à 40 mg par litre. Les traitements réalisés par perfusion sanguine, donnent à penser que le P.A.S., administré de la sorte, est actuellement un des agents les plus efficaces contre la tuberculose pulmonaire commune (90).

ANALGESIQUE AGISSANT SUR UN UN TERRITOIRE ELECTIF

L'ACONIT, analgésique à action élective sur le territoire du trijumeau est employée de plus en plus, sous forme de teinture. La teinture d'Aconit permet, en effet, une posologie plus nuancée que celle de l'Aconitine beaucoup plus dangereuse à manier (doses maxima : 2/10 mg. 5/10 mg.). L'Alcoolature et l'Extrait moins maniables que la teinture sont en voie d'abandon (Tableau 3).

TABLEAU N° 3

Consommation en kg	1936	1939	1942	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux LYON								
Aconit, teinture . . .	13	18	22	27	32	32	34	25
Ph. Appr. Sec Sté 8° Rég.								
Aconit, teinture . . .	0,45			6,5	1,2	1,1	1,5	5,6

ANESTHÉSQUES

1). — ANESTHÉSQUES LOCAUX

La **COCAÏNE** a été un des premiers anesthésiques locaux utilisés (KOLLER 1884). Mais elle peut provoquer des intoxications lorsque son action cesse d'être localisée. Certains sujets y sont très sensibles ; on a signalé des symptômes graves, et même des cas mortels après application sur les muqueuses (75). Excitant du système nerveux central, capable chez certains individus d'entraîner l'accoutumance, la cocaïne est un stupéfiant, au sens légal et comme tel, soumis à un contrôle sévère. Le Comité Central Permanent de l'Opium et des Stupéfiants a bien voulu nous communiquer des chiffres de consommations nationales et internationales de ce médicament (Tableau 5). Nous y constatons, tant en France que dans les autres Nations, une diminution sensible de l'emploi de la cocaïne. Cette diminution est en liaison avec la synthèse poursuivie sans relâche depuis cinquante ans, de molécules douées de propriétés anesthésiques locales.

De ces tentatives innombrables, il demeure un nombre infime de médicaments indiscutés. Nous insisterons plus particulièrement sur l'**AMYLEINE** ou Stovaïne, et sur la **PROCAÏNE** ou Novocaïne.

La stovaïne, moins toxique, mais moins active que la cocaïne et dont l'instillation dans l'œil ou l'injection sont douloureuses, n'a jamais atteint un niveau d'utilisation élevé (Tableau 7).

Par contre, la procaine, six fois moins toxique que la cocaïne, moins toxique et plus active que la stovaïne, est un des anesthésiques locaux les plus importants. Il ne présente qu'un seul inconvénient : ses propriétés vaso-dilatatrices rendraient fugace son action anesthésique si celle-ci, lorsque c'est possible, n'était pas améliorée par l'addition aux solutions injectables, d'une petite quantité d'adrénaline vaso-constrictrice (60). Les statistiques confirment l'utilisation croissante des ampoules de **NOVOCAÏNE**.

ADRENALINEE (Tableau 7). En Grande-Bretagne, la production de la procaïne est passée de 10.000 kg en 1937, à 29.000 kg en 1946 (92).

Les statistiques rendent compte aussi des succès ou de l'oubli d'autres anesthésiques.

L'ORTHOFORME NOUVEAU a été abandonné en raison de sa faible solubilité dans l'eau et des malaises qu'il provoque (60) (Tableau 7).

La consommation de la **TETRACAINE** a atteint, à la Pharmacie des Hôpitaux de PARIS, en 1948, une consommation voisine de 11 kg.

2). — ANESTHESIQUES GENERAUX.

Le **CHLOROFORME** (1831) est encore utilisé, mais les données statistiques montrent soit un état stationnaire, soit un recul, si l'on considère l'importance prise par l'anesthésie. En effet, le chloroforme peut provoquer même chez les malades ne présentant pas de contre-indications, (sujets en état de choc, prédisposés aux syncopes, alcooliques, cardiaques, etc...) des inconvénients graves : possibilité, même avec un produit rigoureusement exempt d'impuretés de syncope laryngo-cardioréflexe du début de l'anesthésie, syncope toxicardiaque directe en cours de l'anesthésie, syncope dite adrénalino-chloroformique de la fin de l'anesthésie (48). Au passif du chloroforme, il faut encore ajouter des complications tardives telles que les bronchites, broncho-pneumonies, les lésions rénales ou cardiaques et surtout hépatiques (75).

La production du chloroforme est en baisse et le chiffre de 3.200 kg, pour 1952, que nous devons à l'obligeance d'une importante firme, est loin des 8.900 kg de 1938 (Tableau 4).

Les données statistiques relatives à l'**ETHER ANESTHESIQUE** reflètent les contradictions des Ecoles. D'aucuns le voient encore au premier rang des anesthésiques généraux (Pharmacie Centrale des Hospices civils de Paris) ; d'autres affirment son déclin (Pharmacie Centrale

des Hospices civils de LYON et Pharmacie d'Approvisionnement du Service de Santé de la 8ème Région) (Tableau 4). Certes, l'éther comme tous les anesthésiques, a ses avantages et ses inconvénients : faible toxicité, maniabilité étendue, rareté des syncopes d'une part, action lente avec phase d'excitation, saignements fréquents, irritation de l'épithélium pulmonaire, vapeurs inflammables de l'autre peuvent tour à tour justifier l'engouement et l'ostracisme. La vérité est que d'autres anesthésiques se sont imposés avec la pratique de l'anesthésie en circuit fermé, et celle de l'anesthésie par injection intraveineuse des thiobarbituriques.

La consommation du **CHLORURE D'ETHYLE** est moyenne, mais régulière, ce qui peut être la conséquence de ses indications variées (Tableau 4). La production de certains Etablissements qui était de 21.700 kg, en 1938, a été de 23.000 kg en 1952.

TABLEAU N° 4.

	1928	1936	1938	1945	1948	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS							
Chloroforme anesthésique kg ..	928		765		831		
1885 : 787 kg.							
Ether anesthésique kg ..	7.564		8.985		14.930		
1885 : 1.145 kg.							
Chlorure d'éthyle kg	480		445		500		
Mélange de SCHLEICH, ampoule nbre	14.450		23.150		23.110		
Ph. Centr. Hôpitaux LYON							
Ether anesthésique ampoule nbre		131.500	166.400		10.000	12.000	12.000
Ph. Appr. Sté 8^e Région							
Chloroforme anesthésique kg ..				98	51	67	71
Ether anesthésique, ampoule nbre		2.331		6.994	982	380	236
Chlorure d'éthyle, ampoule nbre		1.712		3.187	1.732	2.398	1.436
Mélange de SCHEICH, ampoule nbre				1.518	75	15	—
Mélange anesthésique essence de niaouli purifiée, amp. nbre				564	500	500	1.255
Penthiobarbital ampoule nbre..				328	210	451	1.961

Le **MELANGE ANESTHESIQUE de SCHLEICH** (Chloroforme, éther, chlorure d'éthyle) semble plus employé en pratique civile que dans le Service de Santé où l'on préfère le **MELANGE ANESTHESIQUE A L'ESSENCE de NIAOULI PURIFIEE** (SCHLEICH goménolé) dont l'action irritante sur les bronches serait inférieure (Tableau 4).

Le **PENTHIOBARBITAL SODIQUE** permet une anesthésie générale rapide, totale, que l'on peut entretenir pendant un temps plus ou moins prolongé par administrations répétées et qui cesse rapidement quand on suspend l'injection (48) ; il ne provoque pas d'intoxications majeures et ces diverses raisons peuvent expliquer la faveur dont il jouit. La production du Penthiobarbital sodique sous une forme spécialisée, est passée de 50 kg (1949) à 468 kg (1952).

TABLEAU N° 5

Consommation : kg par 1.000.000 ; d'habitants.

COCAINE	1937	1938	1946	1947	1948	1949	1950	1951
FRANCE	7,23	6,65	6,76	5,54	4,24	2,05	0,97	1,61
GRANDE-BRETAGNE.	4,99	4,92	4,76	4,34	4,46	4,41	4,18	4,14
U.S.A.	6,44	5,88	5,69	6,72	4,80	4,28	4,63	4,08
Cocaïne consommée dans le monde entier (chiffre approxima- tif) kg	3.816	3.277	2.167	2.346	2.002	1.763	1.771	1.642

TABEAU N° 6

	1936	1938	1942	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux LYON								
Cocaïne (Chlorhydrate) kg	2,2	1	0,6	0,6	0,7		1,5	1,2
Ph. Appr. Sec Santé 8° Rég.								
Cocaïne (Chlorhydrate) kg	1,2			2	0,2	0,3	0,2	0,4
Cocaïne Chlorhydrate (ampoule à 0.01 g) nbre	271			569	75	20	15	—

TABEAU N° 7

Consommation en kg	1928	1936	1938	1942	1945	1948	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS								
Amyléine (Stovaïne) ..	0,7		12			1,8		
Procaïne	21		34			79		
Ph. Centr. Hôpitaux LYON								
Amyléine (Stovaïne) ..		1,2	1	1,4		0,5	0,8	0,3
Procaïne		5,7	6,5	8,7	10	12	15	15
Orthoforme nouveau ..		0,15	0,35	—	0,2	0,1	—	0,02
Ph. Appr. Sec Santé 8° Rég.								
Amyléine (Stovaïne) ..		0,02			0,1	0,03	0,05	0,06
Procaïne		0,02			3	0,90	2,20	3,60
Consommation au nbre								
Procaïne adrénaline, amp.		2.620			8.342	2.575	2.274	7.990
Procaïne, ampoule ..		1.560			8.406	3.560	7.710	5.133

DÉPRESSEURS DU SYSTÈME NERVEUX

A PROPRIÉTÉS HYPNOTIQUES ET SÉDATIVES

La thérapeutique hypnotique et sédatrice a évolué de façon profonde depuis l'emploi primitif des bromures (1855) puis du chloral (1888) pour aboutir à celui des barbituriques ou des anticonvulsivants (1903).

Nous avons utilisé dans ce chapitre, outre les statistiques de la Pharmacie d'Approvisionnement du Service de Santé de la 8^{ème} Région, celles des Pharmacies Centrales des Hôpitaux de PARIS et de LYON, auxquelles nous avons joint les renseignements qu'a bien voulu nous communiquer Monsieur le Professeur REVOL, Pharmacien en Chef de l'Hôpital psychiatrique du Vinâtier.

BROMURES. — Leur consommation est donnée au Tableau 8 dont les chiffres montrent une baisse générale de la consommation des bromures, sauf en milieu militaire où les thérapeutiques conciliant l'économie et l'efficacité, restent longtemps en honneur.

Il ne semble pas que les accidents du bromisme aigu (ivresse) ou du bromisme chronique (affaiblissement de l'intelligence, troubles cutanés, etc...) soient les seuls arguments du réquisitoire contre les bromures. L'introduction en thérapeutique des barbituriques, les questions de mode aussi, sont à évoquer (voir plus loin).

Le **CHLORAL** a toujours été considéré comme le sédatif de choix des insomnies nerveuses, provenant d'une surexcitation intellectuelle ou d'un travail exagéré (48). Sans doute a-t-on signalé quelques rares inconvénients : nausées, vomissements, urticaire, voire hématuries et néphrites, dépression cardiaque chez les prédisposés, etc... Quoi qu'il en soit, les consommations relevées sont les suivantes (Tableau 8).

L'Augmentation de la consommation du **SIROP de CHLORAL**, qui ressort de ce tableau, témoigne du maintien de la faveur de ce médicament en médecine générale. Quant à sa chute en thérapeutique psychiatrique (malgré l'emploi toujours actuel des lavements au chloral pendant les cures de sommeil), c'est un fait qui paraît limité à notre pays car, aux U.S.A. par exemple, le chloral est toujours très employé et même en hausse (44).

Une remarque semblable s'impose au sujet du **PARALDEHYDE**, excellent médicament, toujours présent Outre-Atlantique (50) et dont nous n'avons même pas trouvé trace dans les consommations françaises actuelles...

Le déclin total du **SULFONALONE** (Tableau 8) peut s'expliquer, par contre, avec beaucoup plus de facilité. Sa dose efficace est faible (1 à 3 g) ; mais, des accidents très graves et même mortels, peuvent être déterminés par des doses (4 à 5 g) à peine supérieures aux doses thérapeutiques (65). En outre, même aux doses thérapeutiques, le sulfonal provoque des sensations de vertige, un état de confusion, puis des palpitations cardiaques. Son usage prolongé entraîne la présence de pigments biliaires et d'hématoporphyrine dans les urines, ou conduit à l'anurie (75).

On conçoit, après cela, l'intérêt suscité par l'introduction en thérapeutique des **BARBITURIQUES**. MEYLER (L.) dans son ouvrage : « Side effects of drugs » (75), fait une longue description des troubles provoqués par les barbituriques, même à des doses normales. Un Comité International d'Experts, travaillant sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé, a rappelé récemment les dangers d'un emploi abusif des barbituriques (87), mais, comme le souligne CHARONNAT (12) « ce qui compte souvent, ce n'est pas le nombre des intolérances, mais leur proportions ; relever quelques centaines d'accidents est peu quand les parties prenantes se comptent par millions ».

De nombreux dérivés de la malonylurée ont été essayés en thérapeutique. Certains, comme le **BARBITAL** (Véronal) sont tombés dans l'oubli. Dans les Hospices de PARIS, les consommations ont été respectivement de 15 kg - 9 kg - 4 kg au cours des années 1928 - 1938 - 1948). De fait, le véronal a été cause d'intoxications graves, voire

mortelles par suite de la baisse très prononcée de la pression sanguine et de la paralysie de la respiration chez des sujets sensibles (60).

L'ALLOBARBITAL (Dial N.D.) a été fort employé, lui aussi mais sa consommation a tendance à diminuer (Tableau 8).

Au contraire, certains barbituriques sont de plus en plus utilisés. Le **BUTOBARBITAL** (Sonéryl N.D.) deux fois plus actif que le Barbitol, joint à une action durable une efficacité reconnue dans toutes les insomnies et névralgies (65). Sa consommation dans les Hospices de PARIS a été respectivement de 3 kg - 53 kg et 207 kg en 1928 - 1938 et 1948.

L'AMOBARBITAL (Eunoctal français) d'après DOX (32) serait un des meilleurs hypnotiques connus, en raison de sa marge de sécurité beaucoup plus grande que celle du Barbitol (60) ; sa consommation en 1952 à l'hôpital psychiatrique du Vinâtier (LYON) a été de 34.900 comprimés.

Cependant, le **PHENOBARBITAL** reste le médicament hypnotique et anti-épileptique de base (voir plus loin). Sa consommation n'a jamais cessé de croître depuis son introduction en thérapeutique (Tableau 8). L'avantage majeur du Phénobarbital est de ne pas avoir les effets déprimants des bromures. On conçoit qu'il ait donné lieu à de très nombreuses associations médicamenteuses. Dans le Répertoire des Spécialités Françaises de VIDAL (Ed. 1953) nous avons pu dénombrer 145 spécialités contenant du Phénobarbital.

ANTI-EPILEPTIQUES

Certains barbituriques étant utilisés aussi bien comme hypnotiques que comme anti-épileptiques, nous avons réservé la seconde partie de ce chapitre à l'étude des médicaments de ce groupe, que la pharmacologie moderne a tendance à dissocier du premier.

En tant que médicaments de l'épilepsie, les Bromures et même la **CREME de TARTRE SOLUBLE** paraissent complètement délaissés. Cet abandon n'est pas général et de nombreuses publications prènent leur emploi dans les revues de thérapeutique anglo-saxonnes.

Actuellement, l'épilepsie apparaît comme justiciable d'un traitement conjugué : Phénobarbital associé à un anti-épileptique « spécifique » du mal à traiter. Il n'y aurait pas une épilepsie, mais des épileptiques.

Le **TRIMETHADIONE** (Epidione N.D.) — 7.700 cachets absorbés en 1952 à l'hôpital psychiatrique du Vinâtier (LYON) — est exclusivement actif dans le traitement du petit mal et de ses équivalents (absences, crises myocloniques) ; par contre, il est dénué d'effets dans le grand mal, justiciable des hydantoïnes.

Le **PHENYLACETYLURE** (Epiclase N.D.) — 13.450 comprimés à l'hôpital psychiatrique du Vinâtier — agit surtout dans les crises psychomotrices.

La **PHENYTOINE** et la **PHENYTOINE SODIQUE** sont spécifiques du grand mal et ont été couramment utilisées dans les organisations militaires.

Enfin, le **DIMETHYLDITHIOHYDANTOINE** (Thiomédan N.D.) quoique dérivé de la Phénytoïne, allié à sa faible toxicité (49), une efficacité certaine dans le grand mal comme dans le petit mal (120).

Bien que pour les nouveaux anti-épileptiques, il nous ait été difficile de rassembler des chiffres de consommation sûrs, on peut, sans hésiter, conclure des quelques indications ci-dessus :

1) — que les conséquences de la guerre, d'une vie trépidante, rendent les thérapeutiques sédatives de plus en plus nécessaires.

2) — en ce qui concerne la thérapeutique psychiatrique, on note une nette évolution. Auparavant, on cherchait à calmer le malade ; c'était l'ère des bromures. Actuellement, on cherche à le guérir après avoir tenté de le déten-

dre (vogue actuelle des cures de sommeil et des potentialisateurs des barbituriques : **CLORPROMAZINE** (Largactil N.D.) (26). Auparavant, l'aliéné était envoyé à l'asile, actuellement, le patient est dirigé sur l'hôpital psychiatrique.

Les médicaments utilisés tendent à être plus maniables, moins toxiques et plus actifs ; on préfère l'hypnotique à action courte et permettant un réveil facile (Amobarbital).

Pour les antiepiléptiques, on préfère aux bromures et à la crème de tartre tombés en désuétude, des médicaments d'action plus nuancée mais qui n'éclipsent pas pour autant le phénobarbital.

Pour clore ce chapitre, nous devons noter l'utilisation de certains produits, devenus courants en thérapeutique psychiatrique.

L'ETHYLDITHIOURAME (Disulfirame) (9 kg et 14,2 kg en 1949 et 1952 à l'Hôpital psychiatrique du Vinâtier (LYON) est utilisé dans certaines cures de désintoxication alcoolique (14) (86) (99).

L'ACIDE GLUTAMIQUE (3 kg en 1949 et 132 kg en 1952 à l'Hôpital psychiatrique) est utilisé surtout dans l'essai d'amélioration des retards intellectuels chez les enfants (98). Il posséderait, en outre, des propriétés neuro-stimulantes manifestes (97).

TABLEAU N° 8

Consommation en kg	1880	1928	1936	1938	1945	1948-9	1951	1952
Ph. Centr. Hôp. PARIS								
Bromures	1.700	500		120		326		
Chloral hydrate . . .	842	328		429		199		
Phénobarbital		62		500				
Ph. Centr. Hôp. LYON								
Bromures			105	105	57	40	23	35
Chloral hydrate . . .			106	119	138	137	130	117
Chloral sirop			1.280	.594	2.114	1.871	2.170	1.900
			24	35	51	65	67	67
Crème tartre soluble ..			7	5	1	0,7	—	—
Ph. Appr. Sce Sté 8^e Rég.								
Bromures			2,2		26	8	12	10
Chloral hydrate . . .			2,8		15	16	5	4
Chloral sirop			1,7		15	19	8	9
Sulfonalone comp. 0,5.			0,3		2,5	0,5	—	—
Allobarbital comp. 0,05					4,8	0,2	—	—
Phénobarbital comp. à 0,05					12	5,8	10	11
Hôp. Psych. Vinâtier (LYON)								
Bromures				113		53		40
Chloral hydrate . . .				135		48		31
Consommation au nbre								
Phénobarbital comprim.				65.000		105.583		173000

STUPÉFIANTS

Aux statistiques fournies habituellement, nous avons cru devoir joindre celles qu'a bien voulu nous fournir le **Comité Central Permanent de l'Opium** (16), siégeant à GENEVE. Ce Comité créé par la Convention Internationale du 19 Février 1925, est chargé de surveiller le mouvement du marché international des stupéfiants. Pour accomplir ses fonctions, le Comité emploie un système de contrôle statistique sur la foi des rapports détaillés, trimestriels et annuels, communiqués par tous les pays qui font partie de la Convention. Nous n'examinerons, évidemment que le mouvement licite des drogues, c'est-à-dire celui qui est dirigé vers des fins médicales.

Nous n'utiliserons point, toutefois, dans le cas de **l'OPIMUM**, les statistiques du Comité Central ; ses usages médicaux et industriels (préparation de certains alcaloïdes) sont difficiles à distinguer. La consommation a tendance, en FRANCE, à décliner lentement ; à l'Assistance Publique de PARIS, elle est, aujourd'hui, en moyenne (100 kg annuels) inférieure de moitié aux consommations de la seconde moitié du XIX^e siècle (Tableau 9).

Le chiffre des importations d'opium en FRANCE donnera, malgré tout, une valeur relative « de l'utilisation de ce médicament » (57) (Tableau 16).

En GRANDE-BRETAGNE, au contraire, la consommation d'opium a doublé au cours de ces dix dernières années (93).

La **TEINTURE d'OPIMUM** a subi un recul important ainsi que le **LAUDANUM de SYDENHAM** qui maintient ses positions seulement dans l'Armée (Tableau 9).

L'ELIXIR PAREGORIQUE, malgré son évolution vers un emploi plus restreint, ne diminue que peu à peu (Tableau 3).

N.B. — Notons le succès dans l'Armée des Comprimés parégoriques.

La consommation de la **MORPHINE** en FRANCE et dans la plupart des pays, JAPON, U.R.S.S., U.S.A. est en diminution, il y a augmentation, au contraire, en GRAN-

DE-BRETAGNE, au DANEMARK (Tableau 40). Il est intéressant de noter que les statistiques des Hôpitaux de PARIS et de LYON de même que celles de la 8ème Région Militaire, sont parallèles à celles de la consommation mondiale et française (Tableau 10).

L'abandon de la **DIAMORPHINE** (Héroïne) est encore plus net et généralisé. Seule exception à la règle : la GRANDE-BRETAGNE (Tableau 15). Un pouvoir stupéfiant élevé et une haute toxicité, avec accidents fréquents : diarrhées et même coma (75) expliquent cet abandon. Cinquante Etats Membres de l'Organisation Mondiale de la Santé ont cessé d'utiliser en thérapeutique la Diamorphine ou sont disposés à le faire (87). Là encore existe un parallélisme étroit entre les consommations nationales, mondiales et nos statistiques régionales (moins de 1kg d'Héroïne par an aux Hospices de PARIS, une dizaine de grammes à LYON ; il en va de même dans les organismes militaires).

Il est difficile de savoir dans quelle mesure le développement de la production des **ANALGESIQUES SYNTHETIQUES** explique cet abandon. Un fait est certain, c'est que leur nombre et leur consommation s'accroissent régulièrement.

La **PETHIDINE** (37) le principal de ces analgésiques, sans être aussi puissante que la Morphine, ne déprime pas le centre respiratoire (1).

D'après LABORIT (56) la Péthidine est un analgésique très puissant, provoquant un retour rapide à la conscience et un « confort post-opératoire » appréciable, dont les propriétés anticholinergiques et antihistaminiques combattraient efficacement le spasme bronchique pendant l'anesthésie. Cependant EDDY, dans un rapport de l'O.M.S., souligne son aptitude à provoquer l'accoutumance (36) (85). Malgré cet inconvénient, les estimations approximatives évaluent à près de 18.000 kg la quantité de Péthidine utilisée en 1953 dans le monde (350 kg en FRANCE, 1.024 kg en GRANDE-BRETAGNE, 100 kg en U.R.S.S., 12.000 kg aux U.S.A.). Les U.S.A. et les pays Anglo-Saxons utilisent les analgésiques synthétiques en quantités supérieures aux

autres nations. Citons le **LEVORPHANE**, la **METHADONE** (500 kg aux U.S.A.), la **PHENADOXONE** dont l'emploi ne s'est pas généralisé chez nous. En SUISSE, le **Dromoran** (105) semble être assez utilisé.

Pour la **CODEINE**, CHARONNAT signale que, découverte en 1832, elle n'est apparue qu'en 1867 à l'Assistance Publique avec 15 g. ; le kilogramme annuel fut atteint péniblement en 1880, l'ascension fut lente, mais sûre ; « **la lenteur de la progression d'un médicament est un bon indice de sa pérennité** ». (Tableau 12). La consommation s'élevait à 70 kg en 1938 ; momentanément remplacée par l'éthylmorphine pendant la période des restrictions, elle a repris sa marche ascensionnelle.

La Codéine est également très demandée dans le milieu militaire et l'on doit signaler le succès du Sirop de Codéine composé, nouvellement inscrit à la Nomenclature Générale du Service de Santé (18,6 kg en 1951 - 83,2 en 1952). Pour ce médicament, comme pour d'autres, le parallélisme étroit entre nos statistiques et les données du Comité Central Permanent de l'Opium confirme la valeur des statistiques limitées (Tableau 13).

La faveur dont jouit la Codéine s'explique aisément : l'estérification de la fonction phénol de la Morphine entraîne, tout d'abord, une diminution de la toxicité ; la Codéine 20 fois moins toxique que la Morphine peut être prescrite aux enfants, ce qui est impossible avec la Morphine. De plus, les éthers oxydes de Morphine n'ont aucune propriété euphorisante et ne sont pas des stupéfiants (65) , c'est en définitive, pour ses propriétés dépressives sur le centre de la toux beaucoup plus que pour ses propriétés analgésiques que la Codéine est employée.

La **CODETHYLINE** (Dionine) plus active mais aussi plus toxique que la Codéine, est dix fois moins utilisée que celle-ci. Cependant sa consommation est régulière et tend à croître lentement (Tableau 14).

La **PAPAVERINE**, longtemps délaissée, voit sa consommation augmenter depuis quelques années, par suite de l'utilisation en thérapeutique, de ses propriétés antispasmodiques et hypotensives (Tableau 16).

TABLEAU N° 9

Consommation en kg	1936	1938	1942	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux LYON								
Opium	16	14	—	—	11		2	1
Elixir parégorique	128	100	145	81	82		70	90
Ph. Appr. Sce Sté 8° Région.								
Opium	4,4			14	1,8	0,5	0,2	0,4
Opium teinture	1,2			11	0,6	—	0,1	—
Laudanum de Syden- ham	22			33		3	4	3
Elixir parégorique	39			65	12	15	14	16
Comprimés parégori- ques				19	9	10	13	16

TABLEAU N° 10

	1913	1936	1938	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS								
Morphine kg	20		14		10			
Ph. Centr. Hôpitaux LYON								
Morphine kg		2	1	0,9	1	0,5	0,6	0,6
Ph. Appr. Sce Sté 8° Région.								
Morphine kg		0,2		0,9	0,1	—	—	0,01
Morphine amp. nbre.		6.098		9.421	4.237	1.338	2.557	3.954

TABLEAU N° 11

Consommation : kg par 1.000.000 d'habitants.

MORPHINE	1937	1938	1946	1947	1948	1949	1950	1951
					(*)			
FRANCE	5,53	7,43	9,69	8,8	4,96	3,23	1,64	2,76
JAPON	20,96	26	4,37	2,88	3,22	2,29	2,06	1,71
U.R.S.S.	6,44	7,64	?	?	?	2,36	3,30	4,91
U.S.A.	15,91	15,24	14,84	16,50	10,79	10,76	11	8,10
DANEMARK	28,44	36,41	33,41	33,41	34,97	30,33	42,72	35,14
GRANDE-BRETAGNE..	7,88	8,20	19,69	17,71	14,93	17,34	16,98	19,91
Quantité de Morphine consommée dans le monde entier (chiffre approximatif)	7.351	7.341	6.340	6.130	5.516	5.733	5.464	5.649

(*) Cette diminution brusque de la consommation semble être causée en partie par l'apparition des Carnets à souche chez les médecins.

TABLEAU N° 12

Consommation en kg	1867	1880	1936	1938	1945	1948	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS.								
Codéine	0,015	1		62		50		
Ph. Centr. Hôpitaux LYON.								
Codéine			3	4	2	5,7	5,7	6
Ph. Approv. Sec Sté 8^e Région.								
Codéine			0,5		6,5	1,5	1	3,6
Codéine, sirop			72		173	66	72	103

TABLEAU N° 13

Consommation : kg par 1.000.000 d'habitants.

CODEINE	1937	1938	1946	1947	1948	1949	1950	1951
FRANCE	73,2	68,6	82,7	86	105	91	83	103
GRANDE-BRETAGNE..	10,6	10,8	5,6	60	68,2	104,1	113,4	150,1
U.R.S.S.	25,5	25,8	?	22,3	30,2	27,5	40,9	45,1
U.S.A.	48,5	41,5	95	102	89,5	94	108	92,5
Quantité de Codéine consommée dans le monde entier (chif- fre approximatif) ..	23.595	23.052	30.158	36.400	42.300	43.000	51.700	54.700

TABLEAU N° 14

Consommation : kg par 1.000.000 d'habitants.

CODETHYLINE (Dionine)	1937	1938	1946	1947	1948	1949	1950	1951
FRANCE	9,4	9,7	13	14,7	16	16	14	21,8
Quantité de Codéthyline consommée dans le monde entier (chif- fre approximatif) ..	2.800	1.800	2.200	3.900	3.500	3.500	4.150	5.150

TABLEAU N° 15

Consommation : kg par 1.000.000 d'habitants.

DIAMORPHINE (Héroïne)	1937	1938	1946	1947	1948	1949	1950	1951
FRANCE	1,53	1,67	1,72	0,73	0,58	0,57	0,27	0,21
JAPON	2,84	2,80						
U.R.S.S.	1,57	0,81	Quantités trop faibles pour être communiquées					
U.S.A.	0,01	0,01						
GRANDE-BRETAGNE..	0,99	1,18	1,91	1,87	2,18	2,71	2,27	2,38
Quantité de Diamorphi- ne consommée dans le monde entier (chiffre approxima- tif)	835	625	553	565	657	553	400	412

TABLEAU N° 16

Consommation en kg	1936	1938	1942	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS								
Papavérine		0,8			4,4			
Ph. Centr. Hôpitaux LYON								
Papavérine	0,015	0,070	0,02	0,02	0,3		0,3	0,4

IMPORTATIONS D'OPIUM EN FRANCE

1938	641 tonnes.
1939	579 tonnes.
1940	450 tonnes.
1941	151 tonnes.
1945	343 tonnes.
1947	418 tonnes.
1948	448 tonnes.
1949	428 tonnes.

ANTISPASMODIQUES

Les représentants anciens des médicaments de ce groupe ont complètement disparu (MUSC, CASTOREUM, etc...)

La consommation de la **VALERIANE** est passée dans les Hôpitaux de PARIS de 350 kg annuels à 50 kg (Tableau 17).

Les **POMMADES POPULEUM** et **POPULEUM BELLA-DONNEE** sont en voie de disparition ; par contre, la **BELLADONE** et son alcaloïde le plus important l'**ATROPINE** restent très demandés malgré l'apparition des antispasmodiques de synthèse (Tableau 17). La polyvalence et l'efficacité de la belladone expliquent son maintien : parasymphatholytique, agissant dans l'asthme en levant le spasme bronchique, diminuant la motricité et sécrétion gastrique (lutte contre les spasmes et en particulier contre le mal de mer) ; mydriatique utilisé au cours de l'ophtalmoscopie et dans la thérapeutique oculaire (kératite, iritis). Son action antispasmodique sur les fibres lisses à l'état de contracture est utilisée au niveau de l'intestin, du cholédoque (coliques hépatiques) de l'uretère (coliques néphrétiques), de la vessie (incontinence d'urine par spasme des muscles de la vessie). Signalons aussi l'action calmante en cas de toux réflexes (coqueluche, etc...) et l'action analgésique locale des pommades à la belladone (névralgies et douleurs hémmorroïdaires) (48).

La **JUSQUIAME** moins riche en alcaloïdes que la belladone est de moins en moins prescrite ; quant au **DATURA**, il est quasi abandonné (Tableau 17). Seules les **PILULES de MEGLIN** (jusquiame, valériane, oxyde de zinc) sembleraient progresser (9 - 18 - 36 kg à l'Assistance Publique de PARIS en 1928 - 1938 - 1948).

TABLEAU N° 17

Consommation en kg	1928	1936	1938	1945	1948	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS							
Belladone, feuilles ..			73		91		
Belladone, teinture ..	193		373		378		
Atropine, sulfate	0,3		0,555		0,555		
Ph. Centr. Hôpitaux LYON							
Valériane	5	3	1	0,5	1	1	
Valériane, teinture ..	2	1,5	4	3,5	2	2	
Belladone, teinture ..	15	18	33	33	38	30	
Ph. Approv. Sec Sté 8° Région.							
Valériane, extrait	0,350		1,7	0,5	—	—	
Jusquiame, teinture ..	4,300		7	0,5	—	—	
Huile de jusquiame composée	10		88	7	0,2	0,6	
Belladone, teinture ..	0,2		6,3	19	4	10	
Pommade populéum ..	16		41	19	2	1	
Pommade populéum belladonnée	12		28	6	7	0,3	
Consommation au nbre							
Atropine sulfate, amp. 1/4 mg	560		6.151	6.520	5.000	3.200	

STIMULANTS

La **NOIX VOMIQUE** et la **STRYCHNINE**, excitants du système nerveux central, auront tendance à décliner (Tableau 18) et ceci, malgré l'usage encore courant de la strychnine à hautes doses comme antidote de l'intoxication barbiturique.

La **KOLA** et le **QUINQUINA** vieux médicaments, sont toujours prescrits (Tableau 18).

La consommation de l'**AMPHETAMINE** (Ortédrine N.D.) se maintient ; (Tableau 19). Ce médicament a été dernièrement remis à l'honneur dans les cures contre l'obésité.

Il faut encore noter l'usage fréquent et peut-être même abusif, du tartrate droit d'amphétamine **DEXAMPHE-TAMINE** surtout prescrit sous forme de spécialités et qui, de ce fait, échappe à notre enquête.

TABLEAU N° 18

Consommation en kg	1936	1938	1942	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux LYON								
Noix vomique, teinture	49	36	21	37	19		4	5
Strychnine, sulfate ..	0,2	0,15	0,3	—	0,05		—	0,1
Kola, extrait fluide ..	82	50	27	138	90		130	120
Ph. Approv. Sec Sté 8° Région.								
Strychnine, sulfate ..	0,6			0,7	0,08	—	0,03	0,02
Kola, extrait fluide ..	5			10	11	18	12	24
—								
Quinquina, extrait fluide ..	5			21	9	20	48	43
Quinquina, poudre ..	1,5			7	1	1	9	18

TABLEAU N° 19

	1936	1938	1942	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Approv. Sec Sté 8° Région.								
Amphétamine kg ..				1,5	1	1	1	0,7

TONICARDIAQUES

Le **CAMPBRE** fut pendant longtemps une véritable panacée ; outre son action toni-cardiaque, il eut des usages divers sous des formes très variées dont les plus courantes étaient **l'HUILE** et **l'ALCOOL CAMPHRES** (94). Mais son recul est frappant dans tous les domaines. (Tableau 20). On comprend d'ailleurs aisément que les injections douloureuses de l'huile camphrée, son usage pratiquement impossible par voie endoveineuse, sa résorption lente entraînant l'apparition d'huilomes (65) l'aient fait disparaître de la thérapeutique au profit de dérivés beaucoup plus maniables.

Ces inconvénients ont, en effet, disparu avec les **CAMPPOSULFONATES** et le **NICETHAMIDE** (Coramine N.D.) hydrosolubles et moins toxiques, ce qui explique leur progression (Tableau 20). Le nicéthamide peut même être absorbé par voie buccale à de fortes doses dans le coma barbiturique par exemple.

Parmi les dérivés puriques, la **CAFEINE** et la **THEOBROMINE** sont toujours très utilisées malgré la vogue des succédanés synthétiques. Notons le déclin du **THE**, encore très utilisé dans les hôpitaux militaires mais dont la consommation diminue, comme celle des tisanes en général, (Tableau 20).

La **DIGITALE** a beaucoup perdu de l'importance que les ouvrages classiques lui accordent encore ; la **DIGITALINE** par contre, reste très souvent prescrite (Tableau 20). Comme le signale CHARONNAT (12) « **D'une façon générale, les principes actifs se maintiennent quand les drogues déclinent** ».

L'OUABAINÉ paraît avoir les préférences des thérapeutes modernes, sans doute en raison des qualités que lui

prête VAQUEZ : « L'ouabaïne a certains avantages qui
« permettent d'en préciser les indications, sans vouloir,
« toutefois, établir une sorte de préséance entre digitaline
« et ouabaïne.

« Le premier avantage réside dans sa facile diffusion
« dûe à sa grande solubilité. L'action de l'ouabaïne est
« très rapide alors que celle de la digitaline demande un
« certain temps pour se manifester. C'est donc avant tout
« un médicament d'urgence destiné à soutenir l'énergie du
« myocarde défaillant. Or, chacun sait qu'en pareil cas la
« digitale est d'ordinaire inefficace, ce qui tient pour une
« part à la lenteur même de son action et pour une au-
« tre, à ce qu'elle est loin de posséder l'influence quasi
« élective de l'ouabaïne sur le muscle cardiaque. L'oua-
« baïne a encore sur la digitale une autre avantage : elle
« convient au traitement de l'insuffisance cardiaque due
« à une dilatation permanente et surtout excessive du
« cœur, affection rebelle à la digitale. Le dernier avanta-
« ge de l'ouabaïne réside dans la rapidité de son élimina-
« tion ; aussi ne connaît-on pas, avec elle, les dangers
« dûs aux phénomènes dits d'accumulation ». (165).

La **SPARTEINE**, utilisée comme médicament d'urgence dans les défaillances cardiaques, est nettement en recul. (Tableau 20). Son action thérapeutique a été très controversée. HUCHARD ne lui reconnaît aucune action sur la diurèse, ni sur la pression artérielle, mais il l'utilise dans l'asystolie avec hydropisie cardiaque. VAQUEZ, par contre, ne lui reconnaît aucune efficacité dans les mêmes cas (65).

TABLEAU N° 20

Consommation en kg	1890	1928	1936	1938	1945	1948	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS								
Huile camphrée inject.		1.900		1.684		673		
Camphosulfonate sodium		85		314		514		
Nicéthamide				36		186		
Caféine	39			33		33		
Théobromine		212		200		215		
Digitale	45	15				6		
Digitaline		0,026		0,038		0,065		
Oubaine		0,009		0,107		0,114		
Ph. Centr. Hôpitaux LYON								
Camphre			25	20	16	19	19	15
Camphosulfonate sodium			0,5	2	1	4	3	3
Caféine			6,9	7	4,5	5,2	3	4
Ph. Approv. Sce Sté 8^e Région.								
Camphre			14		24	9	4	4
Alcool camphré			101		144	63	34	50
Huile camphrée ordin.			244		315	185	55	46
Nicéthamide					8	2	2,1	3,3
Caféine			0,4		2	0,5	0,8	0,9
Théobromine			0,6		4	3	1	1
Thé			4.897		760	389	147	160
Digitale teinture			1,2		4	0,3	0,25	0,2
Digitaline cristallisée solution au 1/1.000.			0,15		4	0,5	0,3	0,3
Consommation au nbre Hôp. Psych. ville de LYON.								
Camphosulfonate, amp.				3.100		1.400		4.950
Ph. Approv. Sce Sté 8^e Région.								
Huile camphrée, amp.			2.927		4.150	1.869	471	158
Caféine, ampoule			2.719		6.033	1.756	531	620
Spartéine sulfate amp.			6.994		7.140	4.100	165	114

ANTICOAGULANTS

Il est des chapitres de la thérapeutique où les données statistiques font défaut, ou traduisant assez mal l'évolution ou l'importance des médicaments en cause ; le chapitre des anticoagulants, trop nouveau pour que les données qu'il comporte actuellement demeurent stables, en est un exemple.

On connaissait sans doute, autrefois, quelques substances anticoagulantes telles que le citrate ou l'oxalate de sodium, le sulfate de magnésium, l'hirudine, le polyanétholsulfonate de sodium ; mais elles ne se prêtaient pas toujours avec bonheur à la thérapeutique humaine (101).

La découverte d'un anticoagulant physiologique, extrait du foie, **l'HEPARINE**, permit une véritable thérapeutique des thromboses et rénova totalement la médication anticoagulante. L'héparine est une antithrombine, et pour certains, une antithromboplastine. Autrement dit, elle agit sur les constituants plasmatiques circulants ; c'est pourquoi ce médicament est actif par voie parentérale et non per os (78). Son emploi se répand de plus en plus comme antisudatif, antioedemateux (61) et antiinfectieux contre le rhumatisme articulaire aigu (118). Elle est prescrite également dans l'angine de poitrine (41), les thromboembolies (58), les thrombophlébites cérébrales (15).

Aux U.S.A., on emploie les dérivés synthétiques de l'Héparine, désignés sous le nom d'**HEPARINOIDES** (Pari-tol N.D. (106) Tréburon N.D. (67).

Un second groupe d'anticoagulants comprend des produits de synthèse dérivés de l'hydroxy-coumarine, qui agissent au niveau du foie sur la synthèse des facteurs de coagulation alors que l'héparine intervient sur les facteurs circulants de la coagulation (78). Ces substances paraissent agir en se substituant à la vitamine K dans la synthèse de la prothrombine ; ce sont des anti-vitamines K, sortes de « monstres chimiques » et qui agissent per os (107).

Le premier en date et le plus actif des anticoagulants de synthèse est un corps, malheureusement toxique et susceptible de provoquer de très graves hémorragies : le **DI-COUMAROL**. Il dut céder sa place à des dérivés plus maniables : l'**ETHYLDICOUMAROL** - (Tromexan N.D.) par exemple, moins toxique (78) dont la Pharmacie d'Approvisionnement du Service de Santé de la 8ème Région militaire a délivré 1.585 comprimés en 1952 et 1.775 pendant les 8 premiers mois de 1953. Citons aussi la **PHENYL-IN-DANE-DIONE P.I.D. (77)** (Dindevan en Grande-Bretagne N.D.) (110) et Pindione N.D. en France) et d'autres antivitamines K plus récemment proposées et mises au point, telles que le **DIPHTIOL** (78) et l'**anaphyl 3 hydroxy 4 coumarine** (81) etc...

ANTIISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

Les **ANTIISTAMINIQUES de SYNTHÈSE** forment une classe nouvelle de médicament, un groupe pharmacologique assez homogène. Ils sont de jour en jour plus nombreux. Nous limiterons notre étude à trois d'entre eux pris dans l'ordre chronologique de leur apparition en thérapeutique :

- **ANTERGAN** 2.339 R.P.
- **NEO-ANTERGAN** 2.786 R.P. (**MEPYRAMINE**)
- **PHENERGAN** 3.277 R.P. (**PROMETHAZINE**)

Nous examinerons séparément les données statistiques communiquées par le fabricant et celles de la Pharmacie d'Approvisionnement du Service de Santé de la 8^e Région.

a) — données communiquées par le fabricant :

- **ANTERGAN** **1943** : 1.850 kg **1945** : 1.100 kg
Dernière année de fabrication.
- **NEO-ANTERGAN** **1947** : 1.580 kg **1952** : 1.898 kg
- **PHENERGAN** **1949** : 841 kg **1952** : 2.750 kg

b) — données de la Pharmacie d'Approvisionnement :

Les chiffres de la 8^e Région (Tableau 21) donnent des résultats similaires (excepté pour le Néo-Antergan moins utilisé) ; les courbes représentatives (graphique 1) montrent une ascension et une chute progressives de l'Antergan et du Néo-Antergan et la montée actuelle du Phénergan. Il y a évolution vers une activité plus grande et une toxicité moindre (48) - (63). L'Antergan en effet, a été cause d'intolérances qui en ont beaucoup réduit l'emploi : troubles digestifs (douleurs gastriques, anorexie, nausées,

vomissements) accompagnés de vertiges et troubles rénaux (oligurie). Des doses élevées ont pu provoquer des troubles respiratoires et vaso-moteurs. On a même signalé (GRIFFON et coll.) un cas d'intoxication mortelle par l'absorption de 3 à 5 g d'Antergan.

Le Néo-Antergan, plus actif et mieux toléré, s'emploie à des doses faibles mais peut, lui aussi, provoquer quelques malaises gastriques et engendrer de la somnolence (48). La comparaison de cet antihistaminique et du Phénergan a été faite par BAIN, en 1949, (116) chez vingt malades urticariens chroniques. Dans cette expérience, le Néo-Antergan a été administré per os à des doses croissantes, jusqu'à cessation de l'urticaire ou jusqu'à ce que les effets secondaires empêchent de poursuivre la médication. Les mêmes malades reçurent alors le Phénergan par la même voie. L'essai révèle que le Phénergan donné à la dose de 25 mg chaque nuit, était aussi actif que 360 mg de Néo-Antergan ; en d'autres termes, le Phénergan se montrait quatorze fois plus actif que le Néo-Antergan. On constata, en outre, que la dose de Phénergan prévenant l'urticaire, produisait moins d'effets secondaires que la dose correspondante de Néo-Antergan.

Le tableau publié par LESPAGNOL (116) permet de comparer le pouvoir antihistaminique de ces trois médicaments :

Protection contre l'Histamine par
20 mg/kg de produit (cobaye)
Nombre de doses mortelles d'Histamine
(voie sous-cutanée).

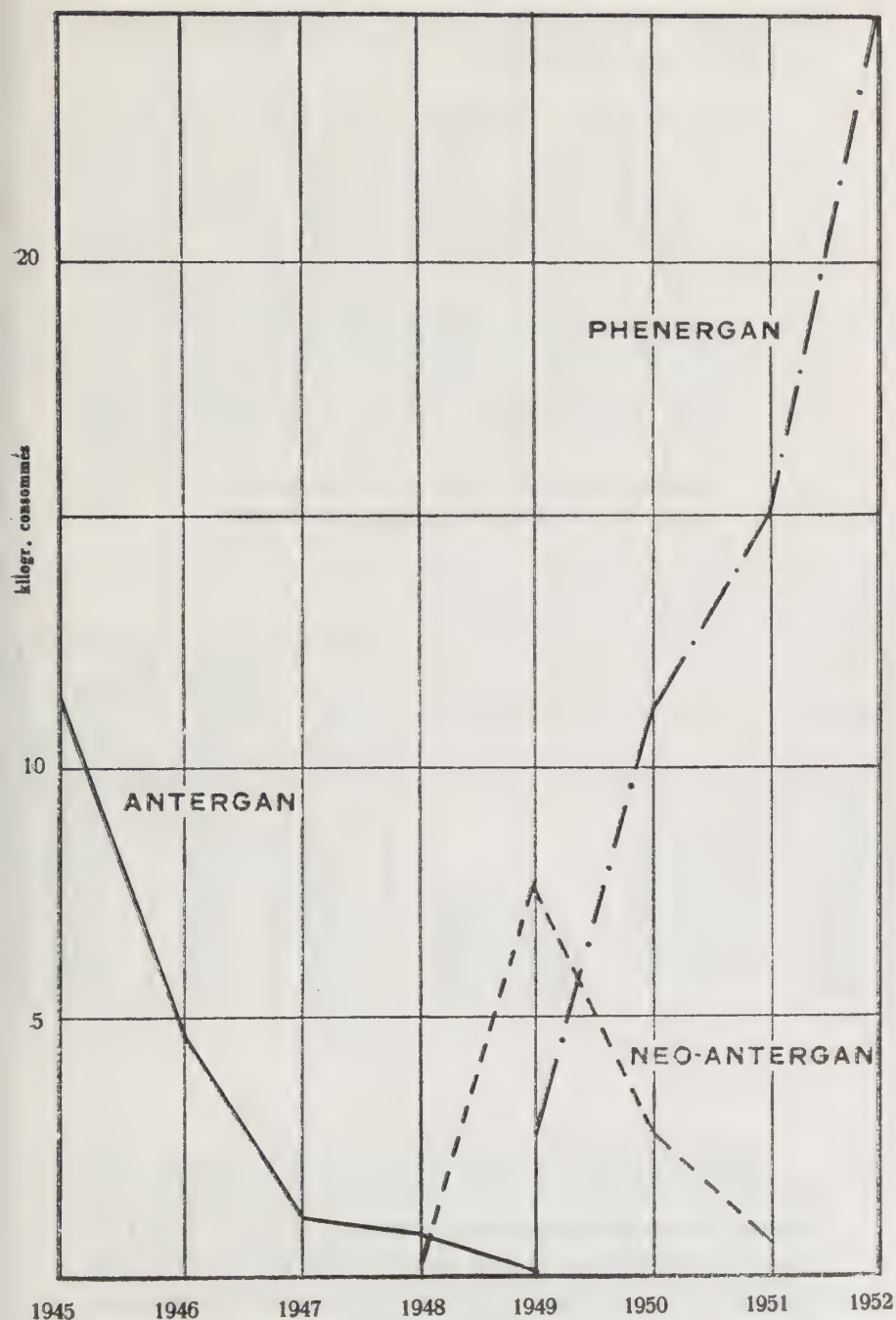
— ANTERGAN	120
— NEO-ANTERGAN	300
— PHENERGAN	1.200

Le **MULTERGAN** (Thiazinamium), dernier en date des antihistaminiques de cette série, n'est pas encore assez employé pour que les statistiques de consommation soient significatives.

Après avoir noté la substitution l'un par l'autre de ces trois antihistaminiques, il serait intéressant de montrer que

I. - ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE

Consommation dans la 8^e Région Militaire (Années 1945 à 1952)



leur usage s'est beaucoup accru au cours de ces dernières années. Donnons un exemple :

- La quantité d'Antergan consommée par la Pharmacie d'approvisionnement du Service de Santé de la 8^e Région était de 4,5 kg en 1946. Si l'on admet que la dose d'Antergan généralement prescrite (0.05 g) protège contre 120 doses mortelles d'histamine, on calcule qu'en 1946, cet organisme a délivré 540 doses protectrices pour un nombre de malades hospitalisés mensuel de 1.693, ce qui correspond sensiblement à 0,32 unité par malade. Si l'on effectue un calcul identique (et dont nous ne dissimulons pas l'arbitraire) au cours des années suivantes et pour les autres antihistaminiques, on aboutit aux résultats suivants :

Année	Unités totales annuelles	Doses protectrices	Hospitalisés Moyenne mensuelle	Unités malades
1945	12,500 x 120	1.500	2.852	0,525
1946	4,500 x 120	540	1.693	0,319
1947	1,010 x 120	121	1.598	0,810
1948	0,925 x 120 + 0,225 x 300	786	1.363	0,576
1949	7,600 x 300 + 2,660 x 1.200	5.472	1.082	5,057
1950	2,800 x 300 + 11,340 x 1.200	4.448	1.245	11,340
1951	0,600 x 300 + 14,820 x 1.200	29.724	1.489	12,060
1952	24,770 x 1.200	17.964	1.381	21,530

Cette ascension est générale : dans une enquête faite en 1951 aux Etats-Unis, sur les médicaments les plus consommés les antihistaminiques se plaçaient au 4^e rang (76) après les sulfamides (1.014 ordonnances sur 10.000), les antibiotiques (882 sur 10.000) et les dérivés barbituriques (872 sur 10.000) avec 773 sur 10.000.

La même enquête a révélé que, parmi les cinq spécialités les plus vendues, se trouvent trois antihistaminiques de synthèse :

- Chlortriméton (1°) (SCHERING) 181/10.000
- Benadryl Elixir (3°) (PARK and DAVIS) 114/10.000
- Pyribenzamine (5°) (CIBA) 103/10.000

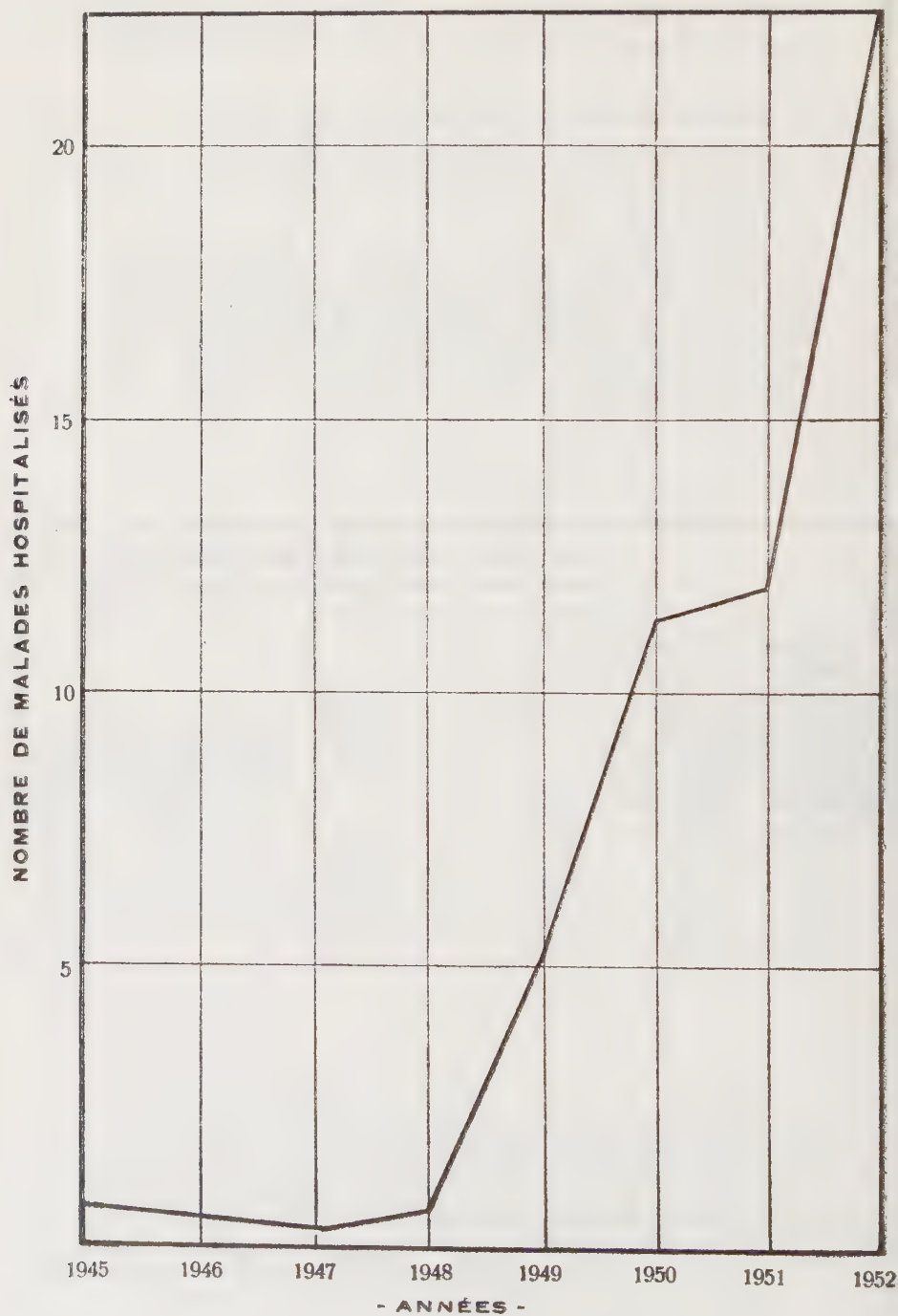
Cette enquête, bien que n'ayant pas eu un caractère national, est suffisante pour démontrer avec les résultats plus modestes présentés ci-dessus, la sorte d'engouement pour les antihistaminiques qui caractérise la mode thérapeutique actuelle.

TABEAU N° 21

	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952
Ph. Appr. Sec "Sté 8° Région.								
Antergan, comp. kg ..	12,5	4,5	1,1	0,925				
Néo-antergan comp. kg				0,225	7,6	2,8	0,6	
Phénergan, comp. kg..					2,66	11,34	14,82	24,77
Phénergan, sirop kg..								20
Phénergan, amp. nbre.							100	1.580
Phénergan, tube, nbre.								10

II - ANTIHISTAMINIQUES DE SYNTHESE

Evolution du rapport : Doses protectrices antihistaminiques consommées



ANTISEPTIQUES

Le groupe des **ANTISEPTIQUES** est un des plus vastes de la thérapeutique car on demande à ces substances d'agir soit dans le milieu extérieur, soit in vivo sur les plaies, les muqueuses internes ou externes, etc... La multiplicité de ces exigences rend improbable l'existence de l'antiseptique idéal. Nous étudierons les médicaments de ce groupe dans l'ordre, à vrai dire très arbitraire des classifications anciennes, mais commode pour notre exposé, et envisagerons successivement :

ANTISEPTIQUES des PLAIES :

PHENOL - IODOFORME - DITHYMOL IODE (Aristol)
- IODE - HYPOCHLORITE - EAU OXYGENEE - PER-
MANGANATE de POTASSE - ARGENTS COLLOI-
DAUX - MERCURESCEINE - ALCOOL - ETHER.

ANTISEPTIQUES de la PEAU et des MUQUEUSES :

ACIDE BORIQUE - BORATE - CHLORATE de POTAS-
SIUM - BLEU de METHYLENE - SULFATES de CUI-
VRE et de ZINC - ACIDE PICRIQUE - GOUDRON -
ICHTYOL - GOUDRON de CADE - BAUME de PE-
ROU.

ANTISEPTIQUES de L'APPAREIL DIGESTIF :

ACIDE BENZOIQUE - NAPHTOL B - BENZONAPH-
TOL - ACIDE LACTIQUE.

ANTISEPTIQUES des VOIES URINAIRES :

UROTROPINE.

ANTISEPTIQUES des VOIES RESPIRATOIRES :

GAIACOL - CREOSOTE - SULFOGAIACOL - BEN-
JOIN.

ANTISEPTIQUES des PLAIES

Le **PHENOL** a joué un grand rôle au début de l'application des antiseptiques (1860) ; c'est sur son emploi qu'a reposé la première application des théories de PASTEUR (48). De nos jours, son abandon est presque total. (Tableau 22). « On peut se demander ce qui a fait une telle gloire puis une telle chute : la gloire vient d'une expérience de laboratoire un peu sommaire, la détermination du « coefficient phénol » ; la chute vient de l'oubli du pouvoir dissolvant du phénol vis-à-vis des protéines qui le porte à détruire les tissus ». (CHARONNAT) (12). En fait, cet antiseptique doué de propriétés caustiques, occasionne une véritable gangrène phéniquée. De plus, la surface de la plaie, le tissu cellulaire sous-cutané et les muqueuses résorbent facilement le phénol, résorption d'où peut résulter une intoxication générale. Enfin, le phénol s'altère avec le temps en présence de l'oxygène de l'air et perd peu à peu ses propriétés germicides.

L'ODOFORME, dont l'utilisation initiale (1859) est contemporaine de celle du phénol est, lui aussi, tombé en désuétude, après avoir connu une période brillante (Tableau 22).

La Grande Guerre où il fut, au début, utilisé à grande échelle, a montré ses défauts :

- a) son odeur est désagréable ;
- b) au niveau des plaies, l'iodoforme peut être absorbé et provoquer chez les rénaux et les cachectiques, des intoxications légères (inappétence, céphalalgie, insomnie) et mêmes graves (vomissements, anorexie, troubles nerveux) ; on a même cité des cas mortels (48).

La **POMMADE ANTISEPTIQUE COMPOSEE de RECLUS** a suivi dans l'échelle des consommations le déclin de ses trois principaux constituants (Phénol, iodoforme, sublimé corrosif) (Tableau 22).

Le **DITHYMOL** (Aristol), succédané de l'iodoforme, a suivi, lui aussi, une évolution parallèle. Bien qu'inodore et moins toxique, il ne serait pas très efficace en dépit d'un prix élevé. (Tableau 22).

L'IODE se présente sous de multiples formes pharmaceutiques, mais, la plus importante, du point de vue de son emploi est la **TEINTURE D'IODE**, utilisée classiquement comme antiseptique. L'iode a succédé au phénol et à l'iodoforme ; actuellement, on constate une baisse lente, mais régulière de sa consommation (Tableau 22). Pourquoi cette diminution ? La désinfection des plaies par la teinture d'iode est douloureuse ; elle est insuffisante pour les plaies profondes. De plus, lorsqu'on badigeonne la peau avec une solution alcoolique d'iode, une part importante du métalloïde s'évapore en pure perte, surtout dans les premières minutes qui suivent l'application : c'est ainsi que 30 p. 100 de l'iode disparaît pendant les deux premières heures et qu'au bout de trois jours il en a disparu 88 p. 100. La quantité absorbée n'est donc que de 12 p. 100 du total (65).

Il est difficile de distinguer, dans les consommations d'iode qu'il nous a été donné de relever, la part qui revient à son emploi comme antiseptique et celle qui correspond à son utilisation comme médicament interne, voire comme simple réactif en bactériologie ou en chimie. Pareille restriction frappe, identiquement, de nombreux chapitres de ce travail. Nous ne pensons pas que le sens général de notre enquête en soit affecté.

Les **HYPOCHLORITES** ont été longtemps employés à grande échelle sous forme de Liqueur de Labarraque, puis sous forme de Liqueur de Dakin.

La **LIQUEUR de LABARRAQUE** a servi d'antiseptique dans le traitement des plaies suppurantes, mais trop alcaline, elle est caustique pour les tissus, qu'elle irrite ; on sait aussi qu'une alcalinité exagérée réduit le pouvoir germicide des solutions hypochlorites. Son odeur désagréable et sa mauvaise conservation, sont des griefs plus sérieux,

et l'on comprend que sa consommation ait considérablement diminué. (Tableau 23).

La **LIQUEUR de DAKIN** qui est neutre, ne présente pas les inconvénients de soluté de Labarraque. Sa stabilité est plus grande que celle des autres solutés d'hypochlorites et son prix de revient est modique. Elle est encore utilisée fréquemment pour le lavage des plaies dans les pays chauds, quoique l'on discerne son déclin progressif depuis l'apparition des chloramines (Tableau 23).

Ce sont aussi les chloramines que l'on préfère aujourd'hui aux hypochlorites pour la stérilisation de l'eau de boisson. L'emploi des hypochlorites dans les services généraux d'un hôpital l'emporte de beaucoup sur leur consommation en tant que médicament ; nos relevés, pas plus que pour l'iode, ne permettent de faire la distinction.

L'EAU OXYGENEE est inscrite à toutes les Pharmacopées et son usage est encore très étendu malgré un déclin marqué. Elle a, d'ailleurs, de nombreuses qualités : autant qu'un antiseptique, c'est un hémostatique remarquable. On lui connaît aussi quelques défauts : elle est peu stable et son acidité, bien que faible, suffit pour entraîner quelques effets irritants (Tableau 23).

Les succédanés de l'eau oxygénée, PERBORATES, PEROXYDES, PERSULFATES, sont prescrits rarement.

Le **PERMANGANATE de POTASSE** est un oxydant énergique et c'est sur cette propriété que repose la plupart de ses applications en thérapeutique ou en hygiène. C'est cependant un antiseptique bien délaissé aujourd'hui ; on lui reproche sa décomposition rapide au contact des matières organiques et la causticité de ses solutions (48). Son utilisation en lavages et injections dans la blennorragie est complètement abandonnée depuis la découverte des sulfamides, puis des antibiotiques. Comme agent de l'épuration des eaux, la nécessité de décolorer celles-ci par les hyposulfites après l'action du permanganate, l'a fait pratiquement abandonner. Quoiqu'il en soit, voici les chif-

fres que nous avons pu relever (Tableau 23). Presque partout la faible quantité de permanganate de potassium consommée l'est pour la fabrication de la Liqueur de Dakin et surtout, pour la préparation des réactifs.

Parmi les **COLLOIDES d'ARGENT**, nous examinerons le **PROTARGOL**, l'**ARGYROL** et le **COLLARGOL**.

Leurs propriétés antiseptiques sont fondées sur le fait que l'argent est un élément « oligo-toxique » tuant les microbes à des concentrations de 10^{-9} à 10^{-12} et c'est aussi un fongicide remarquable. RAULIN avait montré qu'une moisissure ne se développe pas si le milieu est placé dans un vase d'argent (96).

Les colloïdes d'argent sont pratiquement atoxiques et sont utilisés couramment en ophtalmologie et en oto-rhino-laryngologie sans qu'ils se soient montrés irritants ou douloureux ; malgré ces avantages, les statistiques indiquent des emplois de plus en plus limités de ces dérivés qu'expliquent, semble-t-il, leur prix élevé et le fait qu'ils tachent le linge de manière indélébile (Tableau 24).

La **MERCURESCEINE** est actuellement encore un des antiseptiques les plus utilisés, mais sa consommation semble avoir atteint un plafond depuis que d'autres antiseptiques mercuriels incolores ont été lancés sur le marché (Tableau 24). Nous en résumerons ici leurs propriétés d'après les indications données dans la conférence du Professeur REVOL (96).

Ces nouveaux **ORGANO MERCURIELS**, d'origine américaine, ont un très fort pouvoir antiseptique. Le métal y est dissimulé et les propriétés antiseptiques semblent être le fait de la molécule entière. Leurs solutions aqueuses ne précipitent pas les albumines. Elles ne lèsent pas les tissus vivants, ce qui rend possible leur emploi sur les muqueuses, celles de l'œil en particulier. Aux doses bactériotoxiques, ils sont sans aucun danger pour l'homme et les seuls accidents signalés sont dûs à des idiosyncrasies. Autre avantage, et non des moindres aux yeux des chirurgiens : leurs solutions n'attaquent pas les instruments.

Le **NITROMERSOL N.D.** ou **METAPHENE N.D.** anhydride du 4-nitro 3 hydroxy mercuri-orthocrésol (57 p. 100 de mercure) agit en solution aqueuse à 1 p. 1.000 dans la désinfection des instruments, en solution alcoolique à 1 pour 1.000 dans la désinfection de la peau saine, et en solution aqueuse à 0,1 p. 1.000 en ophtalmologie et otorhino-laryngologie.

Le **NITRATE de PHENYL-MERCURE** (Merphényl N. D.) (63 p. 100 de mercure) et surtout le **BORATE de PHENYL-MERCURE** (Merfène N.D.) encore moins irritant, est utilisé en solution au 1/500 pour la désinfection de la peau et le traitement des plaies superficielles ; en solution au 1/25.000 pour l'irrigation continue des plaies et l'application sur les muqueuses.

Enfin, le sel sodique de l'acide éthyl mercurithiosalicylique, **MERCUROTHIOLATE SODIQUE** et le sel d'éthanol amine de cet acide (Merseptyl) (50 p. 100 de mercure) sont, au moins sur certains germes, quarante à cinquante fois plus antiseptiques que le phénol et sont très peu toxiques. Leurs propriétés bactériostatiques se manifestent à la concentration de 1/500.000.

Activité bactéricide comparée des différents antiseptiques mercuriels sur le staphylocoque et le streptocoque (Index de phénol).

	Phénol	Bichlorure	Mercurochrome	Métaphène	Mercuriothiolate	Merphène
Staphylocoque	1	188	1,88	1.640	1.410	2.260
Streptocoque	1	320	3,20	1.100	1.120	1.440

Nous ne mentionnerons que pour mémoire, ici l'**ALCOOL** et l'**ETHER** qui ont été et restent des antiseptiques externes très utilisés. Leur consommation n'a jamais cessé de croître mais, il est difficile de dissocier leur emploi

comme antiseptique, comme anesthésique, ou comme simple solvant. Un fait est certain, c'est que la production actuelle d'éther en FRANCE — de l'ordre de 2.500 tonnes par an — est supérieure d'au moins 10 p. 100 à la production d'avant-guerre (*).

ANTISEPTIQUES INTERNES (tube digestif)

L'**ACIDE BENZOÏQUE** et le **NAPHTOL B** ont été pratiquement abandonnés. Le naphthol B est un irritant des muqueuses des voies digestives supérieures et provoque des douleurs intenses et des vomissements. Dans la 8ème Région Militaire, la consommation a été inférieure à 2 kg en sept ans.

L'acide benzoïque est encore un peu utilisé, mais il semble que ce soit surtout pour assurer non pas l'antisepsie des voies digestives, mais celle des sirops... (RIZARD) (Tableau 27).

La combinaison d'acide benzoïque et de naphthol B : le **BENZONAPHTOL**, décomposé seulement dans l'intestin dont le milieu alcalin n'a pas, au niveau de la muqueuse gastrique les inconvénients du Naphthol B. Cet avantage explique sans doute son usage régulier (Tableau 27).

L'**ACIDE LACTIQUE** est en déclin, sans avoir jamais atteint des consommations importantes (Tableau 27).

Les besoins en **CHARBON**, protecteur mécanique de la muqueuse intestinale et excellent désodorisant, semblent s'accroître régulièrement du moins, dans les formations militaires de la 8ème Région.

Dans les Hôpitaux civils de Lyon, sa courbe décroissante ne signifie pas du tout abandon du produit, mais appel massif aux spécialités à base de charbon. De tels renseignements n'ont pu être obtenus qu'auprès des Pharmaciens des Hôpitaux ayant une expérience profonde des

(*) Renseignements communiqués par l'industrie pharmaceutique lyonnaise

médicaments prescrits dans les services hospitaliers. (Tableau 27). Cet exemple montre, une fois de plus, combien la forme spécialisée tend à remplacer la préparation magistrale : signe du déclin de la pharmacie artisanale au profit de l'industrie.

ANTISEPTIQUES INTERNES (voies urinaires)

L'**HEXAMINE** (Urotropine) a vu sa consommation diminuer considérablement au cours de ces dernières années. Un fabricant important vendant depuis longtemps ce produit, nous confirmait ce fait (Tableau 27).

Faudra-t-il, pour expliquer cette défaveur, invoquer des causes thérapeutiques telles que l'irritation rénale après usage immodéré ou admettre que le médecin s'oriente vers l'utilisation de médicaments dérivés de l'Hexamine réputés plus actifs et moins toxiques, tels que le Camphorate d'Hexaméthylène - tétramine (Amphotropine N.D.), l'Iodométhylate d'Hexaméthylène tétramine (Scléramine N.D.), le Cyanure double de mercure et d'Hexaméthylène-tétramine (Véryl N.D.) etc... Les deux hypothèses sont également valables.

ANTISEPTIQUES INTERNES (voies pulmonaires)

Le **GAIACOL**, la **CREOSOTE**, le **SULFOGAIACOL** (Thiocol) sans avoir jamais atteint les consommations élevées du phénol, se sont en revanche maintenus à niveau relativement constant, avec tendance à la progression dans le cas du sulfogaiacol qui a, sur les deux autres médicaments, l'avantage d'être ni odorant, ni irritant. Dans l'ensemble, la consommation reste faible. (Tableau 28). Enregistrons la disparition progressive, au moins dans l'Armée, des **CAPSULES de CREOSOTE, GOUDRON, TOLU**, autrefois très utilisées.

Un autre exemple du même ordre nous est donné par la consommation du **SULFATE de CUIVRE**. En temps qu'antiseptique, c'est sous la forme d'**EAU de DALIBOUR** qu'il

ANTISEPTIQUES de la PEAU et des MUQUEUSES

L'**ACIDE BORIQUE** et les **BORATES** sont connus depuis longtemps comme des antiseptiques faibles, peu irritants. Les propriétés atoxiques de l'acide borique, restent à démontrer ; on a signalé, en effet, des accidents sérieux à la suite d'applications de pommade boriquée ou de poudre d'acide borique sur des brûlures ou plaies d'assez grande surface (60). C'est au début du siècle que s'est amorcé leur déclin (Tableau 22).

Le **CHLORATE de POTASSE**, médicament populaire, n'est prescrit par le médecin qu'en cas — fort rares — de stomatites mercurielles ou autres ; sa consommation est en net recul comme celle de la plupart des sels minéraux utilisés en pharmacie. Le chlorate provoque souvent des symptômes de gastro-entérite, ses propriétés méthémoglobinisantes apparaissant à la longue entraînent de l'anémie avec hémoglobinurie. On a signalé des cas mortels avec anurie dus à l'usage de sels de Karlsbad renfermant du chlorate de potasse (75). Les thérapeutes ont tenté de lui substituer un médicament organique : l'**ACRIFLAVINE**, mais en vain.

Le **BLEU de METHYLENE** a été préconisé autrefois dans de multiples affections : maladies génito-urinaires, paludisme, dysenterie, angine de Vincent, conjonctivite infectieuse, blennorragie, cystite, etc... De ces multiples indications, il ne reste plus grand chose et le bleu de méthylène est désormais peu utilisé en thérapeutique. Les statistiques ne rendent pas compte de ces faits et indiquent une consommation relativement constante. La raison en est dans l'emploi du colorant en analyse bactériologique. Cet exemple montre combien la prudence s'impose dans l'interprétation des statistiques et qu'il est bon, dans de nombreux cas, d'avoir recours à l'enquête directe auprès des médecins spécialistes ou des pharmaciens d'hôpitaux (Tableau 23).

était autrefois prescrit. Ce médicament est de plus en plus délaissé ; or, les consommations actuelles du sulfate de cuivre officinal vont en croissant. C'est qu'il sert à la préparation de la **liqueur de FEHLING** et d'autres liqueurs cupriques utilisées à grande échelle dans les laboratoires (31) (Tableau 23). L'extension de la consommation des médicaments utilisés comme réactifs telle qu'elle ressort de ce tableau, justifie la classification adoptée depuis de longues années par les pharmaciens militaires.

La consommation du **SULFATE DE ZINC**, peu utilisé au laboratoire, est parallèle à celle de l'Eau de Dalibour. Dans l'Armée, notons-le, il n'est pas encore abandonné (Tableau 23) mais il se peut que l'extension donnée à la déprotéinisation ferro cyano-zincique y soit pour quelque chose.

L'ACIDE PICRIQUE employé jadis comme antiseptique et kératoplastique dans les brûlures a une histoire toxicologique lourdement chargée : on lui attribue de multiples troubles digestifs ou rénaux (42) et des dermatoses parfois graves. C'est probablement aussi son emploi comme réactif précipitant des albumines, et plus encore comme conservateur histologique (Liquide de BOUIN) qui explique le niveau actuel de sa consommation (Tableau 23).

Nous ne dirons rien des consommations du **GOUTTIERON**, de **l'ICHTHYOL** d'odeur et d'aspect peu encourageants, ni du **BAUME du PEROU**, plus agréable mais tout aussi délaissé aujourd'hui (Tableau 26).

TABLEAU N° 22

Consommation en kg	1895	1907	1928	1936	1938	1945	1948	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS.								
Phénol	12.000	5.000	995		1.061		472	
Iodoforme	600		80				26	
Iode		604			332		134	
Acide borique	15.000						185	
Chorate de potassium..	1.400		750		500		200	
Ph. Centr. Hôpitaux LYON.								
Phénol				15	13	9	7,2	7
Iodoforme				1,7	1,5	0,7	0,5	0,05
Iode				50	44,5	6	17	14
Teinture d'iode				594	515	113	196	217
Sirop iodotannique (1).				1.100	1.012	284	185	316
Acide borique				45	29	7	11	10
Borate de sodium				136	100	19	16	18
Chorate de potassium..				8	7	3	0,5	2
Ph. Appr. Sec Sté 8 Région.								
Phénol				11		10	3	1
Iodoforme				4		17	1,5	0,2
Pommade de Reclus .. .				74		220	25	11
Diiodothymol (Aristol)..				1		4	0,2	0,3
Iode				28		48	28	9
Teinture d'iode				503		515	221	97
Sirop iodotannique (1)				84		154	56	31
Acide borique				61		212	13	2
Borate de sodium				15		40	4,2	1
Chlorate de potassium				58		189	29	6

(1) — Une certaine quantité d'iode sortant sous forme de sirop iodotannique, nous donnons ici, pour mémoire, la consommation dans cette préparation importante.

TABLEAU N° 23

Consommation en kg	1936	1938	1939	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux LYON.								
Eau oxygénée	3.477	3.754	3.940	1.945	2.470	2.260	2.377	2.300
Permanganate de po- tasse	12	19	9	14	1	3	5	4
—								
Bleu de méthylène ..	3	2,5	2,5	2,5	3	2	2	2
Sulfate de cuivre	6	8	10	8	14	12	15	16
Liquueur de Fehling (1)	160	204	210	145	257	266	270	297
Sulfate de zinc	18	11	16	8	5	2,5	2	3
Ph. Appr. Sec Sté 8° Région.								
Eau oxygénée	1.327			2.033	840	416	473	595
Permanganate de po- tasse	24			62	14	1,5	3	4
Liquueur de Labarraque	30			49	10	—	10	3
Liquueur de Dakin				575	225	204	170	146
—								
Bleu de méthylène ..	4			16	5	1,2	2	3
Bleu de méthylène, col- lutoire	12			9	3	2,7	2	1
Cuivre sulfate	1			32	7	1	7	15
Eau de Dalibour	69			75	63	52	37	7
Zinc sulfate	10			18	4	2,8	3	4
Acide picrique	8			18	7	2,2	2	0,7

(1) — Notons ici la consommation de la liquueur de Fehling, réactif cuivré, qui bien que n'étant pas à classer parmi les antiseptiques, utilise la plus grande partie du sulfate de cuivre consommée.

TABLEAU N° 24

Consommation en kg	1928	1936	1938	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS.								
Collargol	79		164		84			
Protargol	39		24		11			
Vitellinate d'argent ..	17		22		8			
Mercurescéine			38	205	139			
Ph. Centr. Hôpitaux LYON.								
Collargol		1,4	1,1	0,8	0,3	0,4	0,2	0,1
Argyrol		1,3	1,2	0,8	1	0,3	—	—
Ph. Appr. Sce Sté 8° Région.								
Collargol	3			3,5	2	0,25	0,5	0,3
Argyrol	1,5			1,7	0,9	0,1	0,1	—
Mercurescéine				19	5	3,5	5	7,5

TABLEAU N° 25

Consommation en kg	1936	1939	1942	1945	1948	1950	1951	1952
(Usage mixte antiseptique et solvant).								
Ph. Centr. Hôpitaux LYON.								
Ether	6.454	6.540	6.640	9.500	12.600		13.000	13.150
Alcool à 95°	9.900	7.300	4.500	3.800	5.777		6.230	6.340
Ph. Appr. Sce Sté 8° Région.								
Alcool à 95°	1.530			4.487	2.948	2.441	3.312	4.474
Ether	271			4.893	1.768	1.265	2.333	3.562
Ether alcoolisé	257			133	330	272	325	592

TABLEAU N° 26

Consommation en kg	1928	1936	1938	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS.								
Ichtyol	179		173		89			
Baume du Pérou	292		454		175			
Ph. Centr. Hôpitaux LYON.								
Ichtyol		9	6,5	3,4	4,5	1,5	3	8
Baume du Pérou		35	38	10	4	5	6	8
Ph. Appr. Sce Sté 8° Région.								
Ichtyol		16		23	19	0,6	0,7	—
Goudron végétal		40		71	6	6	2	4
Baume du Pérou		11		18	2	0,2	0,1	1
Goudron de Cade		7		16	3	1,5	1,7	3

TABLEAU N° 27

Consommation en kg	1936	1939	1942	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux LYON.								
Benzonaphtol	9	5	2,3	6	3		3	4
Acide benzoïque	3	3,2	5,5	4,4	1,3		3,6	2
Acide lactique	11	5	3	7	5,5		—	7
Charbon	21	21	36	13	9		3,6	1
Urotropine	48	44	21	40	33		4	12
Ph. Appr. Sec Sté 8° Région.								
Benzonaphtol comp. . .	15			82	15	3	6	15
Acide lactique	6			25	1	2,6	0,3	2
Charbon comp.	18			63	36	25	15	31
Urotropine comp.	28			79	6	3	3	3

TABLEAU N° 28

Consommation en kg	1936	1939	1942	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux LYON.								
Gaiacol	4	3,2	1	1,5	1,5		1	1
Créosote	0,1	0,1	0,5	0,6	0,5		0,2	0,3
Ph. Appr. Sec Sté 3° Région.								
Thiocol	0,4			9	1	1	1,3	1,7
Gaiacol	0,4			8	1	0,6	1,6	0,2
Créosote	1,4			11	3	1,1	0,25	1,2
Consommation au nbre Capsule créosote, gou- dron, tolu	40.750			134.900	6.200	4.650	6.250	1.090

CHIMIOTHÉRAPIE ANTISYPHILITIQUE

(Médicaments Mercuriels, Arsenicaux, Bismuthiques, etc..)

Bien que les dérivés du mercure, de l'arsenic et du bismuth soient examinés dans un autre chapitre (Voir page 78), il nous a paru indispensable de grouper ici les médicaments minéraux ou organiques utilisés spécialement en vue de lutter contre les affections à tréponèmes et que la classification pharmacologique décrit presque toujours ensemble sous le nom de **Trypanocides**.

Mais le traitement efficace de la Syphilis ou des autres affections vénérologiques que le clinicien voit défiler dans son cabinet doit aussi beaucoup aux antiseptiques, aux sulfamides, aux antibiotiques ou à l'association de ces divers médicaments.

Il nous a donc paru judicieux, avant de présenter les tableaux qui groupent les chiffres de consommations que nous avons pu relever, de résumer les grandes lignes de l'évolution thérapeutique en vénérologie. Cet exposé a été facilité par les renseignements qu'a bien voulu nous donner Monsieur le Médecin Commandant OLIVIER, Chef de Service à l'Hôpital Militaire Desgenettes, à qui nous avons soumis nos statistiques. Les quelques indications qui suivent doivent beaucoup à sa propre documentation, et nous le remercions de nous avoir autorisé à en faire état.

Le mercure, utilisé depuis le XV^e siècle, est presque délaissé ainsi que les arsenicaux, dans la **thérapeutique antisypilitique**. Le traitement actuel (90 % de guérison) consiste en injections de pénicilline, toutes les trois heures, à raison de 2.400.000 à 15.000.000 d'unités par jour, pendant quinze jours, selon les cas et les syphiligraphes. Le plus souvent, c'est à la « pénicilline retard » que l'on fait appel; la dose moyenne est alors de 4 à 6.000.000 d'unités.

Une enquête de l'Organisation Mondiale de la Santé (83) a montré qu'aux Etats-Unis, les traitements actuels utilisent une préparation désignée sous les initiales P.M.A. (pénicilline procainée avec 2 % de monostéarate d'aluminium). En général, le traitement comporte une injection administrée une à deux fois par semaine pendant quatre semaines. La dose individuelle de P.M.A. varie, mais 600.000 à 1.200.000 unités représentent les doses courantes. Cette évolution dans la thérapeutique offre la possibilité, appuyée sur diverses considérations (71) de traiter la syphilis récente au moyen d'une dose unique (MATHONEY-ARNOLD-THOMAS).

De nombreux vénérologues d'Europe et d'autres parties du monde, sont d'avis que le traitement par la pénicilline seule ne sera pleinement justifié que lorsque un temps assez long se sera écoulé pour que d'éventuelles manifestations tardives de la maladie aient pu apparaître chez les sujets traités. La question la plus importante est celle de l'apparition des rechutes avec manifestations nerveuses après la pénicillinothérapie. Il est également capital de savoir dans quelle mesure cette thérapeutique peut prévenir la neuro-syphilis. A l'Hôpital Militaire Desgenettes, on considère qu'il est prudent d'associer à la pénicilline, un traitement bismuthique pendant deux à quatre ans : deux piqûres par semaine, deux mois sur trois pendant les deux premières années, trois séries de 12 à 14 piqûres par an pendant les deux suivantes.

L'Acétarsol (Stovarsol N.D.) a encore quelques indications en paralysie générale, de même que le mercure dans les syphilis tertiaires aortiques; on emploie alors le cyanure pour éviter certaines réactivations.

Outre l'intérêt thérapeutique du traitement associé pénicilline-bismuth, il faut signaler ses avantages économiques et sociaux : l'hospitalisation est limitée à quinze jours alors qu'auparavant il fallait deux mois.

Dans le traitement de la blennorragie, l'usage des antiseptiques tels que le permanganate était déjà tombé à zéro avant la découverte des antibiotiques. Les sulfamides

qui lui avaient succédé, étaient utilisés avec plus ou moins de succès. Les services hospitaliers étaient encombrés de nombreuses blennorragies chroniques sulfamido-résistantes. En Juin 1945, la pénicilline, encore rare, était précisément réservée à ces cas de sulfamido-résistance. Dès que les facilités d'approvisionnement le permirent, on utilisa systématiquement la pénicilline dans tous les cas de blennorragie, avec d'excellents résultats (sauf, parfois, le maintien de légers suintements). L'avantage de ce nouveau traitement, fut, là encore, de vider les services hospitaliers : d'où grosse économie.

Depuis deux ans, la Streptomycine, a remplacé la pénicilline. Sans action sur la syphilis, la streptomycine guérit radicalement la blennorragie sans pour autant « décapiter » une syphilis en cours d'incubation et sans mettre le clinicien dans l'obligation de ne la déceler que par ses seules réactions sérologiques.

Le traitement préconisé consiste en une seule piqûre alors que l'emploi de la pénicilline nécessitait plusieurs piqûres par jour.

Il ne faudrait pas conclure de ces quelques données que l'économie réalisée par le raccourcissement des délais d'hospitalisation autorisé par les antibiotiques, fait réaliser à la collectivité des économies évidentes. Sans doute, sur le plan humain ou social, est-il important de pouvoir traiter ces affections graves de façon rapide et efficace. Mais la contre-partie se trouve dans l'augmentation considérable du prix de revient des soins prodigués. CHARONNAT a longuement insisté sur ce point (12) et rappelé que dans les « frais pharmaceutiques » des formations hospitalières, les antibiotiques entraient, en 1949, pour plus de 67 pour cent. C'est un aspect de la question qu'il ne faut pas méconnaître.

COMPOSÉS MERCURIELS

Le discrédit qui s'étend à la médication mercurielle autrefois si importante, est général, excepté pour les dérivés organo-mercuriels antiseptiques (Voir page 65). Nous suivrons son évolution en nous référant aux voies d'introduction du mercure dans l'organisme.

1° — **voie cutanée** — les frictions mercurielles utilisaient **L'ONGUENT NAPOLITAIN**, pratiquement abandonné aujourd'hui, de même que **L'ONGUENT GRIS**, employé jadis comme antiparasitaire (Tableau 29).

2° — **voie digestive** — La consommation du **PROTOIDURE** (pilules de RICORD) et du **BIIO-DURE** (sirop de GIBERT) atteint à peine quelques grammes par an dans les Hospices de PARIS. En fait, les iodures de mercure servent aujourd'hui surtout, à la préparation de certains réactifs. Le **SUBLIME CORROSIF**, sous forme de pilules de DUPUYTREN ou de liqueur de VAN SWIETEN, eut autrefois de nombreuses applications; sa décadence est complète (Tableau 29).

3° — **voie parentérale :**

a) L'injection des composés mercuriels **insolubles** : **HUILE GRISE** et **HUILE AU CALOMEL** présente les inconvénients communs à tous les composés mercuriels. Elle est de plus très douloureuse, en dépit du scuroforme ajouté comme anesthésique local. Nous n'avons d'ailleurs pas trouvé trace de ces préparations dans les consommations actuelles.

- b) L'abandon progressif des composés mercuriels **solubles** est aujourd'hui total pour le **BENZOATE** et le **BIODURE**, presque complet pour le **CYANURE**, au moins dans la 8^e Région.

La consommation du **Calomel**, des **Oxydes**, de l'**Oxycyanure** (Tableau 29) a tendance, elle aussi, à décliner.

TABLEAU N° 29

Consommation en kg	1865	1889	1928	1936	1938	1945	1948	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS.								
Sublimé corrosif		2.000	26		75		48	
1876 : 102 kg								
1913 : 306 kg								
Oxyde mercurique rouge			18		9		10	
Oxyde mercurique jaune			16		18		14	
Calomel	53		10		8		3,8	
Ph. Centr. Hôpitaux LYON.								
Oxyde mercurique rouge				0,3	0,2	—	0,1	0,5
Oxyde mercurique jaune				2	1,6	1	0,3	0,2
Calomel				3	2,7	2,9	2,5	1,4
Cyanure mercurique				0,6	0,2	0,3	0,2	—
Oxycyanure de mercure				1	0,3	0,3	0,1	—
Onguent napolitain				10	16	6	4	—
Onguent gris				8	4	0,9	1	—
Ph. Apppr. Sec Sté 8^e Région.								
Sublimé corrosif				2,2		3	0,3	—
Iodure mercurique				1,2		0,8	0,3	
Calomel				1,4		12	2	0,6
Onguent napolitain				29		15	3	1
Onguent gris				21		128	5	1
Pommade au calomel				9		53	9	1
Pommade dermique à l'oxyde jaune						62	10	7
Pommade ophtalmique à l'oxyde jaune				14		72	10	5
Consommation au nbre								
Benzoate mercure amp.				300		1.600	308	—
Biodure mercure amp.				665		2.810	50	—
Cyanure mercure amp.				3.240		6.170	1.105	375

MÉDICAMENTS ARSENICAUX, MINÉRAUX ET ORGANIQUES

I — Les **ARSENICAUX MINÉRAUX** tels que : **l'ARSENATE de SODIUM**, **l'ANHYDRIDE ARSENIEUX** et la **LIQUEUR de FOWLER**, sont presque abandonnés (Tableau 30). Leur toxicité manifestée par des symptômes nerveux (40) des accidents cutanés (74), de l'anémie, etc... explique leur recul. On aura garde d'oublier les propriétés cancérigènes incontestables des arsenicaux minéraux utilisés en applications cutanées.

II — Les **ARSENICAUX ORGANIQUES**, moins toxiques, furent longtemps à l'honneur. Cependant, la consommation du **METHYLARSINATE** (Arrhénal) et du **DIMETHYLARSINATE de SODIUM** (Cacodylate), ne représente plus dans les Hospices de Paris, que quelques kilogrammes annuels; leur sort est identique partout (Tableau 30).

La consommation de la **NEOARSPHENAMINE** (Novarsenobenzol N.D.) est le reflet fidèle de l'évolution de la médication organo-arsenicale (Tableaux 30, 31, 32). Une firme importante de notre région n'en a fabriqué que 776 kg en 1952, contre 1907 kg en 1938.

Les accidents provoqués par la Néoarsphénamine et par la **THIOARSPHENAMINE**, ont été nombreux : troubles cardiovasculaires précoces (crises nitritoïdes), incidents plus tardifs (érythèmes et même apoplexies sérieuses, souvent mortelles, après 48 heures) (65), syndromes d'hépatite, plusieurs semaines après la fin du traitement (75).

En thérapeutique anti-syphilitique, les arsenicaux organiques, ainsi que nous l'avons fait remarquer plus haut, sont pratiquement abandonnés. Il en est de même

pour le traitement des trypanosomiasés. L'ATOXIL N.D. (**ANILARSINATE de SODIUM**) l'**ORSANINE SODIQUE**, la **SURAMINE SODIQUE** (Moranyl N.D.) et même la TRY-PARSAMIDE, ont été supplantés par les **DIAMIDINES** (Lomidine) (Tableau 31).

Nous devons à Monsieur MASSEGUIN, Directeur du Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie du Gouvernement Général de l'A.O.F. (BOBO-DIOULASSO), des renseignements du plus haut intérêt sur les consommations actuelles de ces médicaments dans cette région.

Il est encore trop tôt pour parler du bis-(p.arsonophénylamino)-1, 2 éthane qui vient d'être lancé sur le marché sous le nom de Bémarsal (N.D.) pour le traitement des amibiases.

L'ACETARSOL (Stovarsol N.D.) est un des rares arsenicaux encore à l'honneur (Tableaux 30, 31, 32). Ses multiples indications, sa faible toxicité, sa bonne tolérance expliquent son maintien. L'Acétarsol est utilisé dans la syphilis, à titre préventif; dans la dysenterie ambiante associée à l'émétine; dans le paludisme associé à la quinine; dans le pian, la fièvre récurrente et avec un succès indiscuté dans la simple angine de Vincent.

Les statistiques de consommation de l'acétarsol, telles qu'elles nous ont été communiquées par M.M. MASSEGUIN, Directeur du Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie du Gouvernement Général de l'A.O.F., LE BORGNE, Pharmacien-Chef de l'A.E.F. et GUERE, Pharmacien-Chef de l'Hôpital Militaire MAILLOT à Alger, figurent au tableau.

TABLEAU N° 30

	1928	1936	1938	1945	1948	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS.							
Liqueur de Fowler kg	24		4,5		1,9		
Néoarsphénamine kg	72		24,6		18,1		
ampoules	112.000		44.300		30.000		
Thioarsphénamine kg			7,9		2,8		
ampoules			63.000		29.000		
Acétarsol (Stovarsol) kg	21		43		40		
Ph. Centr. Hôpitaux LYON.							
Diméthylarsinate de sodium kg		1,3	0,4	2	0,7	0,2	0,3
Méthylarsinate de sodium kg . .		0,7	0,4	0,4	0,5	0,1	0,05
Acétarsol (Stovarsol) kg		2	2	8	7	4	6
Ph. Apppr. Sec Sté 8° Région.							
Anhydride arsénieux kg		1,4		5	0,15	0,1	—
Liqueur de Fowler kg		4,5		22	3	0,2	—
Méthylarsinate de sodium kg . .		1,9		5	1	0,6	0,4
Diméthylarsinate 0,05 amp. nbre		7.015		10.445	2.718	1.820	1.090
Néoarsphénamine, amp. nbre . .		1.182		12.260	2.560	155	78
Thioarsphénamine amp. nbre . .				3.150	125	90	—
Acétarsol (Stovarsol) kg		0,6		16	4	3	7
Ph. Hôpital Militaire ALGER.							
			1948	1949	1950	1951	1952
Acétarsol (Stovarsol) kg			0,35	0,43	0,60	0,60	0,60

SERVICE GENERAL D'HYGIENE MOBILE et de PROPHYLAXIE DU GOUVERNEMENT GENERAL de
L'A.O.F. — BOBO-DIOULASSO.

Années	Stovarsol com. 0,25		Moranyl		Atoxyl		Orsanine		Trypar- samide		Pentamidine		LOMIDINE		
	nbre	nbre	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	kg	Poudre kg	ampoule 2,5 % - 5 cc. nbre	ampoule 4 % - 10 cc. nbre
1940			12		178		334		437						
1941			17		166		380		490						
1942			26		203		469		719						
1943			24		105		251		572						
1944			22		90		57		716						
1945			36		83		11		671						
1946			34		47		23		500		6,2				
1947	4.800		6		16		22		326		1,5		6		
1948	8.200	3.000	8		7		20		323		remplacée par Lomidine		23		
1949	9.000	7.500	26		3		16		316				30		
1950	13.000	1.000	14		1,6		10		291				18	320.000 soit 40 kg Pdre	
1951	12.000	5.500	18		1,2		9		250				27	remplacée par amp.	151.512 = 61 kg pdre
1952	13.000	16.000	5		0,5		7		207					4 % 10 cc.	129.200 = 51 kg pdre

N.B. — De 1946 à 1952, la consommation de Novarsenobenzol ampoules a été d'une centaine d'ampoules par an.

TABEAU N° 32

Pharmacie de la Santé Publique de l'A.E.F. à BRAZZAVILLE

	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952
Néoarsphénamine (1)								
ampoule à 0,15	34.916	20.825	131.000	81.763	31.370	33.500	62.505	44.490
ampoule à 0,30	22.440	14.210	115.000	89.122	31.550	40.000	66.200	48.190
ampoule à 0,45	22.479	22.555	114.000	94.875	31.110	28.200	66.250	48.100
ampoule à 0,60	12.915	17.813	111.000	82.542	31.960	48.000	67.870	50.690
ampoule à 0,75	1.980	16.210	102.000	99.450	35.760	48.200	72.100	58.250
ampoule à 0,90	32.625	—	125.000	84.856	43.560	40.630	71.100	58.680
Stovarsol	390.000	256.000	841.000	213.000	181.000	854.000	794.000	736.000
Tryparsamide (1) kg	101	723,100	500	307	87,500	533	188	353,500

(1) — Remarquons qu'en A.E.F. l'évolution de la consommation de la Néoarsphénamine et de la Tryparsamide n'est pas tout à fait identique à celle des autres régions considérées.

COMPOSES BISMUTHIQUES

Les progrès de la chimiothérapie antisypilitique doivent beaucoup aux médicaments organiques dérivés du bismuth. Les composés minéraux encore utilisés et que nous avons groupés pour mémoire dans les tableaux qui terminent ce chapitre, le sont pour des fins tout autres : le **SOUS-NITRATE** et le **CARBONATE**, en effet, sont avant tout des topiques (10) utilisés comme isolants, absorbants et calmants, ou comme antiseptiques du tube digestif. Les statistiques (Tableau 33) traduisent mal leur emploi massif, qui se fait de plus en plus sous forme de spécialités. Quant au **SALICYLATE** et au **SOUS-GALLATE**, ils ne sont plus guère utilisés.

Nous avons signalé plus haut le remplacement des traitements mercuriels par le traitement associé pénicilline-bismuth. Les données statistiques cadrent parfaitement avec les indications générales que nous avait données Monsieur le Médecin Commandant OLIVIER : 98 kg de bismuth ont été utilisés en 1952 par une importante usine de notre région pour la fabrication des préparations injectables, contre 38 kg en 1938. Il en va de même dans le Service de Santé où la consommation régionale de l'iodure double de bismuth de quinine est en baisse au profit de celle de l'**HYDROXYDE de BISMUTH** (Tableau 33).

Certes, l'administration du bismuth n'est pas sans inconvénients. On a signalé de l'asthénie, voire même une véritable anémie et l'inévitable stomatite (75). En dépit de ces accidents, la médication bismuthique est plus maniable et moins toxique que la mercurielle. L'action du bismuth se manifeste à toutes les phases de la maladie : le chancre sypilitique est stérilisé dès le deuxième ou troisième jour et se cicatrise lentement. Les accidents secondaires et surtout les plaques muqueuses disparaissent rapidement. Le bismuth se montre actif dans les lésions aortiques de la pé-

riode tertiaire de même que dans les hépatites récentes. Son action préventive le fait parfois conseiller dans certaines formes de syphilis nerveuse (48) et il reste la seule médication chimiothérapique efficace chez les malades intolérants à l'arsenic ou au mercure. Enfin, bien qu'il exerce sur les reins une action excitante et diurétique à faible dose, irritante à plus forte dose, analogue à celle du mercure, il peut servir au traitement des néphrites chroniques.

TABLEAU N° 33

Consommation en kg	1913	1928	1936	1938	1945	1948	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS.							
Bismuth sous-nitrate	500	375		1.178		890	
Bismuth carbonate	544	151		222		190	
Bismuth sous-gallate		55		60		8	
Bismuth salicylate	40	39		16		3	
Bismuth liposoluble (kg de Bi)				11		16,3	
Iodobismuthate quinine (kg Bi)		11,7		9,1		22,2	
Bismuth hydroxyde (kg Bi) ..		8		17,8		16	
Ph. Centrale Hôpitaux LYON.							
Bismuth sous-nitrate			46		10	68	84
Bismuth carbonate			100	64	46	75	105
Bismuth sous-gallate			1	0,3	1		
Ph. Appr. Sec Sté 8^e Région.							
Bismuth sous-nitrate			4		23	15	23
Bismuth carbonate			5		20	19	25
Bismuth sous-gallate			6		24	5	
Consommation au nbre							
Bismuth hydroxyde (amp. 0,03)			1.970		6.131	4.166	5.860
Iodobismuthate de quinine (amp. 0,10)			100		1.624	425	

ANTIMALARIQUES

Au cours des dernières années, l'évolution de la thérapeutique du paludisme a été influencée à la fois par des raisons d'ordre pharmacodynamique et par des nécessités purement stratégiques.

Avant, guerre et depuis le temps lointain où les médecins militaires français en ont fait l'usage que l'on sait, la **QUININE** était l'antimalarique de base. C'est sans exagération aucune qu'on a pu disserter sur « La Quinine à la conquête de l'Algérie » (LEULIER). Mais les espèces d'où s'extrait l'alcaloïde ont une zone de croissance naturelle étroitement localisée : Amérique du Sud (Colombie, Bolivie) Inde, et surtout Java ; la production annuelle d'écorces de quinquinas dans l'île de Java atteignait 11.500.000 kg, soit près des 9/10 de la production mondiale (94).

Après l'occupation de Java par les Japonais en 1941, l'Amérique et l'Europe tentèrent de produire sur une grande échelle des antimalariques de synthèse efficaces. Il faut d'ailleurs noter que, même en temps normal, la production de la quinine (environ 550 tonnes par an) (35) limitée par la récolte des quinquinas, ne pourrait satisfaire les besoins mondiaux (500 millions de paludéens). D'autre part, le paludisme est le type de maladies à rechutes et un grand nombre de malades traités par la quinine au cours de la première atteinte, sont souvent en proie à de nouveaux accès (22). Rappelons aussi que la quinine, efficace sur les formes trophozoïtes (45) l'est bien moins sur les gamètes et les formes exo-érythrocytaires (35) et qu'en prophylaxie collective son activité est limitée (22).

En Grande Bretagne, la baisse de la consommation de la quinine est nettement marquée : 77.692 kg en 1937 contre 31.354 kg en 1946 (92).

En France, les statistiques des Hospices de Paris révèlent par contre une progression dans la consommation qui passe de 38 kg en 1928 à 40 kg en 1938 et 74 kg en 1948. Mais il est bien difficile de différencier les quantités utilisées comme antimalarique, comme analgésique ou comme antipyrétique.

D'autre part, une statistique régionale dans ce cas particulier — qu'elle soit parisienne ou lyonnaise ne signifie pas grand chose — car il est évident que le traitement des paludéens dans la capitale ou dans notre région est malgré tout exceptionnel. C'est pourquoi nous avons préféré nous documenter directement auprès des organismes « coloniaux » chargés d'assurer la prophylaxie et les soins antipaludiques. Nous avons donc demandé aux pharmaciens-chefs des Pharmacies d'approvisionnement de DAKAR en A.O.F., de BRAZZAVILLE en A.E.F., de PONDICHERY, (Etab. français dans l'Inde), de YAOUNDE au Cameroun français et d'ALGER pour les régions nord-africaines, de bien vouloir relever pour nous les chiffres de consommations annuelles. Nous tenons à remercier ici encore Messieurs les Colonels GASQ, LE BORGNE et DENIEL, Messieurs les Commandants THEBAUD et KERGONOU, ainsi que Monsieur le Capitaine GUERE, de l'amabilité avec laquelle ils ont répondu à notre demande ; c'est grâce à eux que nous pouvons présenter dans ce travail un ensemble de chiffres très significatifs (Tableaux 34, 35, 36).

Ces mêmes tableaux nous permettant de dégager quelques notions sur l'intérêt pratique comparé des antipaludiques de synthèse dans les territoires de l'Union Française énumérés ci-dessus.

La **MEPACRINE** (Quinacrine N.D.) fort utilisée pendant la guerre, est à l'heure actuelle en déclin net, sauf en A.E.F. Sa production, chez un important fabricant, est tombée de 1.500 kg en 1938 à 137 kg en 1952. Rappelons que ce médicament présente divers inconvénients ; il provoque des troubles gastro-intestinaux et colore fortement les témoins en jaune.

La **CHLOROQUINE** (Nivaquine N.D.) semble être actuellement préférée en France (Tableaux 34, 35, 36). Une grande usine française en a préparé 1.7850 kg en 1949 et 27.447 kg en 1952. Les anglo-saxons utilisent plutôt la **PROGUANIDE** ou **CHLORIGUANE** (Paludrine N.D.) (45).

Des essais comparatifs intéressants ont été effectués avec ces deux médicaments par CANET en Indochine (5). Deux séries de 150 malades vietnamiens, tous atteints d'accès francs à *Plasmodium falciparum* (85 p. 100) ou à *Plasmodium vivax* (15 p. 100), furent traités à raison de 0,30 g de chloroquine ou de proguanide ingérés en une ou deux fois. Le critère d'activité choisi fut la rapidité de disparition de la température et des schizontes. Les résultats obtenus puis confirmés ultérieurement sur plusieurs centaines de paludéens, ont démontré l'activité très marquée de la chloroquine et du proguanide sur la maladie palustre, mais il faut tenir compte des nuances propres à l'activité de ces deux médicaments.

a) L'activité de la chloroquine est à dose égale très supérieure à celle du proguanide.

b) L'activité propre sur une espèce déterminée d'hématozoaire varie beaucoup selon l'espèce de *Plasmodium* en cause. C'est ainsi que la chloroquine a une efficacité nettement supérieure à celle du proguanide contre le *Plasmodium falciparum* et surtout contre le *vivax* ou le *malariae*

Dans le domaine de la thérapeutique préventive on constate que la chloroquine et le proguanide sont tous deux supérieurs à la mépacrine mais à doses égales la chloroquine est préférable au proguanide ; ce dernier antimalarique ayant la propriété de provoquer des proguanido-résistances dont les conséquences peuvent être très graves (35).

Les différences marquées dans le choix des antipaludiques selon les pays ont paru intéressantes à signaler. Il n'est pas douteux que la mode, en ce domaine, coïncide avec les intérêts nationaux. Chaque jour de nouveaux mé-

dicaments antipaludiques sont essayés ou lancés sur le marché. Citons en particulier le Malocide N.D. (en Grande Bretagne le Daraprim) (111) très bien toléré et très efficace dans le traitement prophylactique (104) et curatif (47) du paludisme, et la thérapeutique gardera longtemps encore le caractère transitoire que nous lui avons reconnu.

	1936	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952
Ph. du Sce de Santé des Ets Français dans l'Inde - PONDICHERY.									
Quinine chlorhydrate basique kg	4,110	8,915	2,075	0,900	2,820	3,600	1,220	3,450	2,920
Quinine chlorhydrate neutre kg	1,350	0,500	0,300	—	—	—	—	—	—
Euquine kg	3,210	—	—	—	—	0,050	1,300	0,760	0,470
Quinine comprimé 0,25 kg ...	9,950	14,576	8,335	12,353	13,526	6,875	5,975	12,350	10,915
Quinine comprimé 0,125 kg .	1,700	4,684	0,560	—	—	—	—	0,300	—

TABLEAU N° 35

	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953 à ce jour
Ph. du Sce de la Santé Publique du Territoire du Cameroun Français - YAOUNDE.									
Quinine (1) kg	65	343	641	940	872	906	1,309	1,302	1,687
Mépacrine comprimé nbre ...	125,800	771,900	1,354,000	1,465,000	302,100	62,100	144,350	—	—
Chloroquine comprimé nbre .	—	—	—	3,500	185,000	346,500	777,500	1,147,500	1,243,000
Proguanide comprimé nbre .	—	—	—	—	—	10,000	28,000	54,000	79,000
Praequine comprimé nbre ...	32,400	58,860	547,540	710,000	96,000	239,000	349,000	37,500	45,900
Prémaline comprimé nbre ...	—	228,500	4,652,000	3,348,000	2,651,000	5,339,000	3,931,000	5,927,000	5,950,000

(1) — Dans ce développement croissant de la lutte antipaludique, la quinine conserve comme partout ailleurs son rôle de premier plan, le Territoire occupant, de plus, une situation spéciale dans l'Union Française de par sa production locale (Station du quinquina de DSCHANG).

TABLEAU N° 36

	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952
Ph. Approv. Troupes A.O.F. — DAKAR.								
Quinine et sels kg	190	232	280	276	295	159	197	157
Quinoforme ampoule 0,50 nbre	722	8.323	14.741	2.950	6.430	23.795	24.857	20.500
Chloroquine comprimé 0,10 nbre	—	—	—	—	409.360	3.175.710	4.138.000	4.085.000
Prémaline comprimé nbre	32.930	338.100	47.040	82.060	—	—	—	—
Mépacrine comprimé 0,10 nbre.	1.162.856	968.311	1.201.000	1.524.500	1.291.000	1.560	—	—
Ph. de la Santé Publique de l'A.E.F. - BRAZZAVILLE.								
Quinine ampoule nbre	52.000	122.550	104.900	104.000	82.000	33.000	46.450	121.000
Quinine poudre kg	47	60	263	814	228	239	112	81
Quinine comprimé kg	528	631	3.101	1.406	1.130	2.060	1.766	1.743
Chloroquine comprimé nbre . . .	—	—	—	19.500	43.000	92.500	300.500	803.000
Mépacrine comprimé (1) nbre.	20.000	50.000	350.000	453.000	503.000	500.000	276.000	4.636.000
Ph. Hôp. Mre Maillot - ALGER.								
Quinine kg	—	—	—	4	3,7	3,5	1	2
Chloroquine comprimé nbre . . .	—	—	—	—	320	1.850	2.000	6.080

(1) — Remarquons qu'en A.E.F. l'évolution de la consommation de la Mépacrine n'est pas tout à fait identique à celle des autres séries considérées.

ANTIAMIBIENS

L'EMETINE, jusqu'à ces dernières années, a été le principal antiamibien employé ; son efficacité et ses inconvénients ne sont plus à mettre en doute (79, 94, 75).

La question, pour nous, était de savoir si les nouveaux antiamibiens qui se sont succédés rapidement, ont supplanté l'émétine. En effet, après les **DIIDOQUINOLEINE** (1933) nous avons vu apparaître la **CONESSINE** et les extraits totaux d'Holarrhéna (1948), les thioarsénites (1949), la bacitracine (1949), l'iodo-quinoléine (Protistène N.D.) (1949) et l'auréomycine (1949) (73).

Devant ces thérapeutiques nouvelles vantées par les uns, critiquées par les autres, il est normal qu'une hésitation se manifeste. Les statistiques qu'ont bien voulu nous communiquer les Pharmaciens-Chefs de l'A.E.F. du Service de Santé des Etablissements Français de l'Inde et de l'Hôpital Militaire Maillot d'ALGER, semblent montrer le rôle important de l'émétine dans des régions où sont traités de nombreux amibiens (Tableau 37).

Mais le traitement s'est amélioré grâce à l'association avec d'autres médicaments, antagonistes des effets secondaires gênants, tels que la strychnine pour éviter la paralysie des fibres lisses, la vitamine B1 pour parer aux atteintes nerveuses. Dans la méthode de HARGREAVES, on préfère simplement associer à l'émétine, des synergiques tels que la pénicilline et la sulfaguanidine.

Parmi les antiamibiens modernes, il faut citer la **CONESSINE** et les **DIIDOQUINOLEINE** (Direxiode N.D., Entérovioforme N.D.) qui paraissent être les plus utilisés en France, alors qu'en Grande-Bretagne on préfère l'IODOBISMUTHATE d'EMETINE, et aux U.S.A. la **CARBASONE** (16) (*) dont 3.600 kg ont été consommés en 1952.

(*) Carbasone : acide p-carbamido phényl arsinique. Données communiquées par l'American Pharmaceutical Association.

Dans la 8ème Région Militaire où sont traités, dans les hôpitaux de Vichy et de Châtel-Guyon de nombreux amibiens, la **DIIDOQUINOLEINE** (Entérovioforme N.D. et Direxiodé N.D.) est le dérivé le plus utilisé (Tableau 37). Sans nous fournir de chiffres, l'Hôpital Militaire de Meknès nous a confirmé l'usage très constant de ces deux médicaments.

Mais en marge des statistiques qui ne sauraient rendre compte des divergences de vue des thérapeutes, du moins immédiatement, il convient de signaler les doctrines qui semblent actuellement prendre corps. D'après CROSNIER (19) la conessine est rendue responsable des pires méfaits, alors qu'on passe sous silence ses vertus amoebicides. CATTAN (8) signale qu'il n'a pas vu d'hépatite amibienne guérir avec la conessine, alors qu'on n'a jamais vu d'hépatite amibienne rebelle à l'émitine. BONNIN et MORETTI (3), plus électiques, signalent que les actions thérapeutiques de ces deux médicaments s'ajoutent sans qu'il en soit de même pour leur toxicité; d'où la possibilité d'un traitement conjugué émitine-conessine.

Il est difficile de faire le point sur cette question toujours en évolution ; de nombreux amoebicides sont étudiés et essayés.

Citons parmi les plus récents, le sel sodique du bis-(p. arsonophénylamino)-1, 2 éthane (Bémarsal N.D.) 4.763 R.P. - Diphétarsoné en France et le glycolyl-arsinate de bis-muth (Milibis de WINTHROP et STEARNS) aux Etats-Unis (64).

PARASITICIDES ET INSECTICIDES

Le **PYRETHRE** est un insecticide utilisé depuis 1841 et qui a gardé son intérêt jusqu'à ses dernières années. En 1919, la France en importait plus de 133 tonnes (94) et des essais de culture ont même été tentés dans la région méditerranéenne et en Algérie. L'importance actuelle de cette matière première ressort sans ambiguïté de l'examen du tableau 38.

L'emploi du **SOUFRE** comme médicament externe, celui des sulfures et des polysulfures alcalins devient de plus en plus rare, même et peut-être surtout depuis la mise sur le marché des soufres « micronisés » qui sont loin d'avoir l'activité du classique soufre précipité.

Les statistiques indiquent une diminution très régulière de la consommation des préparations soufrées parasitici- des telles que la lotion antipsorique ou les pommades antipsoriques d'Helmerich et de Milian (Tableau 38).

La raison en est connue : C'est la découverte des propriétés remarquables du **BENZOATE de BENZYLE**. La consommation de ce médicament (Tableau 39) fait ressortir deux maxima : l'un, en 1939-41, l'autre, en 1945-46 ; ces poussées correspondant à des périodes où des masses de combattants ou de réfugiés se sont déplacées dans des conditions d'hygiène défectueuses propices au développement des parasites. Il faut aussi rapporter la diminution de l'intérêt pour les parasitocides externes à l'extension de l'emploi des insecticides, dits de contact : **D.D.T.** (Dichlorodiphényltrichloréthane) et **H.C.H.** Hexachlorocyclohexane).

Le D.D.T. dû à MULLER (120) n'est toxique pour l'organisme qu'absorbé à très hautes doses et employé sans

aucune précaution (66), encore ne cause-t-il que des mi-graines tenaces et des gastro-entérites aiguës (75). Le Comité d'experts des insecticides, travaillant sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) considère que l'innocuité du D.D.T., pour l'homme et les mammifères, est surabondamment prouvée (84).

Sous le nom de Néocide, il a permis en 1942-44 la lutte contre les poux, agents de transmission du typhus exanthématique (120). Le D.D.T. a été utilisé à grande échelle dans la lutte anti-paludique par la destruction des anophèles. Citons entre autres l'épandage de poudre et de solutions diluées sur l'Oasis d'Ouargla, qui a beaucoup réduit l'importance du paludisme dans cette partie des Territoires du Sud-Algérien. Cette technique est utilisée dans de nombreux pays : Brésil (1.800 tonnes de D.D.T. en 1947, en 1948 et en 1949) Grèce, Inde, Italie, Madagascar, U.S. A. (89).

Il n'est pas douteux que les raisons du succès du D.D.T. sont, d'une part, son innocuité, sa relative atoxicité, sa maniabilité, la modicité de son prix de revient, et, d'autre part, sa réelle efficacité. La diminution du paludisme dans les divers pays où eurent lieu des traitements, au D.D.T. est caractéristique (89) (Tableau 41).

Nous devons à M. MASSEGUIN, Directeur du Service Général d'Hygiène Mobile et de Prophylaxie du Gouvernement Général de l'A.O.F. (BOBO-DIOULASSO) les relevés de consommation de D.D.T. et de l'H.C.H. dans cette région. (Tableau 40). On constatera, là comme ailleurs, que l'H.C.H. est loin d'avoir le succès du D.D.T.

Dans la 8ème Région Militaire aussi, les consommations furent très fortes aussitôt après la guerre. A l'heure actuelle, des campagnes de désinsectisation sont effectuées chaque année à titre prophylactique, et la consommation est étalée (Tableau 40).

La diminution des consommations de **NITRATE de POTASSIUM** agent de nitro-sulfuration, est le reflet du déclin du soufre auquel il était associé pour faciliter la formation du gaz dans la désinfection des locaux.

TABEAU N° 38

Consommation en kg	1928	1936	1938	1945	1946	1948	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS.							
Soufre précipité 1913 : 73 kg.	28		21			2	
Ph. Centr. Hôpitaux LYON.							
Soufre sublimé		74	92	11		32	29
Pommade de Milian		115	97	337		17	—
Ph. Appr. Sce Sté 8^e Région.							
Pyrèthre		14		280	83	7	0,500
Soufre trituré		6,754		7,370	3,343	47	65
Lotion antipsorique				3,840	1,480	344	2
Pommade de Milian		65		200	168	12	—
Potassium azotate (nitro sulfu- ration)		325		473	125	12	—

TABEAU N° 39

Pharmacie Centrale des Hôpitaux de LYON.

BENZOATE de BENZYLE

1936	3,500 kg	1944	5,300 kg
1937	6	1945	41
1938	21	1946	56
1939	52	1947	32
1940	53	1948	25
1941	86	1949	8
1942	10	1950	4,500
1943	12	1951	5
		1952	—

TABLEAU N° 40

Consommation au kg	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952
Ph. Appr. Sce Sté 8^e Région.								
D.D.T. poudre	2.326	7.816	3.023	944	599	657	743	814
D.D.T. solution 5 % ..	—	720	9.058	11.267	5.600	2.218	2.837	4.040
Ph. Approv. Troupes A.O.F. - DAKAR.								
D.D.T. poudre pure ..	5,700	254	327	848	1.518	3.135	2.626	4.085
D.D.T. poudre 10 % ..	1.443	1.872	1.051	1.340	1.984	3.769	4.918	6.262
D.D.T. poudre 20 % ..	—	—	—	—	—	505	2.133	—
Sce Général Hygiène Mobile et Prophylaxie du Gouvernement Général de l'A.O.F. - (BOBO-DIOULASSO)								
D.D.T. poudre technique	—	2,500	—	152	125	255	1.000	2.348
D.D.T. poudre 10 % ..	—	47	55	1.107	1.594	6.015	4.672	1.736
D.D.T. mouillable 50 %	—	—	—	—	—	—	—	1.000
H.C.H. gamexane	—	—	—	—	—	500	épuisé	25
Ph. Sce Sté Ets Français dans l'Inde (PONDICHERY)								
Pyrèthre	4	7	5,5	3,5	—	—	—	—
D.D.T.	—	64	57	55	70	91	56	168
H.C.H.	—	—	—	—	—	—	—	—

TABLEAU N° 41

MORBIDITE PALUDEENNE (Cas cliniques déclarés)			
	Brésil	Pérou	Italie
1945	302.837	81.311	411.602
1946	277.631	57.993	374.603
1949	110.992	30.188	19.462

ANTHELMINTHIQUES

Les principaux **ANTHELMINTHIQUES** utilisés (9) **FOUGERE MALE, SANTONINE, ESSENCE de CHENOPODE, THYMOL, PELLETIERINE** évoluent de façon à peu près semblable.

Signalons que pendant la période qui a suivi la guerre 1939-45, les consommations ont été élevées et de loin supérieures aux consommations actuelles (Tableau 42). Cet accroissement de la consommation des anthelminthiques avait été remarqué aussi après la guerre de 1870 par les Hospices de PARIS. D'après CHARONNAT (12) : « Cette ascension signale l'helminthiase parmi les petites misères des grandes perturbations humaines ».

Actuellement le thymol semble être un des rares anthelminthiques encore prescrit. La santonine est encore utilisée, mais sa consommation est en recul (57) :

— Importations de santonine en FRANCE

(N.B. Toute la santonine consommée dans notre pays y est importée).

1938					383 kg
1939				..	324 kg
1948				..	100 kg
1949				..	103 kg

Cette diminution de l'usage des anthelminthiques semble surtout due à l'amélioration de l'Hygiène Publique.

TABLEAU N° 42

	1936	1945	1946	1947	1948	1950	1951	1952
Ph. Appr. Sce Sté 8^e Région.								
Extrait fougère mâle capsule nbre	655	23.320	12.376	3.830	3.666	250	400	370
Santonine, tablette à 0,01 g kg	0,100	1,500	6,200	2,800	1,300	0,250	0,500	0,100
Essence de Chénopode capsule nbre		1.492	3.460	360	500	100	150	—
Capsule Anthelminthi- que Thymol - Phé- nolphtaléine nbre ..	500	3.740	1.030	1.133	982	1.150	200	270
Pelletiérine de Tanret tannate, dose nbre ..		20	15	23	18	15	24	13
Thymol kg	0,130	12	1,200	1,400	1,100	1,700	1,900	2,700

ANTI - MYCOSIQUES

L'acide **UNDECYLENIQUE** (Mycodécyl, N.D.) récemment introduit en thérapeutique, tend à remplacer l'ancien et classique traitement iodo-ioduré, sans qu'il soit possible de dissocier, dans la consommation de l'iodure de potassium la part qui revient à cet emploi et aux autres. Un seul fait est certain, c'est l'augmentation très nette de la demande d'acide undécylénique (Tableau 44).

TABLEAU N° 43

Consommation en kg	1880	1928	1936	1938	1945	1948	1951	1952
Iodure de Potassium ..								
Ph. Centr. Hôpitaux								
PARIS	1.000	500				200	20	
Ph. centr. Hôpitaux								
LYON			60	56	29	21		12,5
Ph. App. Sce Sté 8^e								
Région			13		11	4		0,2

TABLEAU N° 44

MYCODECYL	1951	1952	1953
Ph. Appr. Sce Sté 8^e Région.			à ce jour
Poudre, tube, nbre		406	360
Pommade, tube, nbre	25	496	352
Ph. Sce de la Santé Publique			
Territoire Français du CAME-			
ROUN - YAOUNDE.			
Poudre, tube, nbre		100	80

SULFAMIDES ET ANTIBIOTIQUES

I. — SULFAMIDES.

Antibiotiques avant la lettre, les Sulfamides proposés initialement par MEITZCH et KLARER, ont provoqué, à cette époque, une véritable révolution en thérapeutique. Certes, on a décrit des incidents immédiats tels qu'asthénie, diarrhée, etc... (60) (100) ou des accidents tardifs : blocages urinaires, agranulocytose, etc... On dû, par conséquent, essayer de nouveaux sulfamides, à index chimiothérapique plus élevé, et si possible, mieux adaptés au germe à combattre : « La sulfamidothérapie, de polyvalente qu'elle était dans ses débuts, tend à devenir spécifique : on cherche à administrer un composé sulfamidé déterminé dans chaque cas pathologique justiciable de cette thérapeutique. Elle a tendance, également, à devenir, non seulement une médication générale, mais surtout, quand cela est possible, une médication locale, de façon à atteindre le microbe là où il se trouve » (18).

A la Sulfamide, ont succédé, avec des intermédiaires variés, la Sulfaguanidine, puis les polysulfamides, la Gantrisine N.D. par exemple (183) (184) (185) (186). En dépit de cette évolution, les données statistiques indiquent en France, soit une stabilité relative de ces médicaments, soit leur déclin (Tableau 45) (Graphique III). Une importante société de notre région a bien voulu nous communiquer quelques chiffres de production :

Sulfathiazol Thiazomide N.D. 1942 : 20.000 kg,
1952 : 28.500 kg.

Sulfapyridine Dagénan N.D.
1939 : 26.000 kg ; 1952 : 21.500 kg.

Sulfamérazine Sumédine N.D.
1946 : 11.500 kg ; 1952 : 5.850 kg.

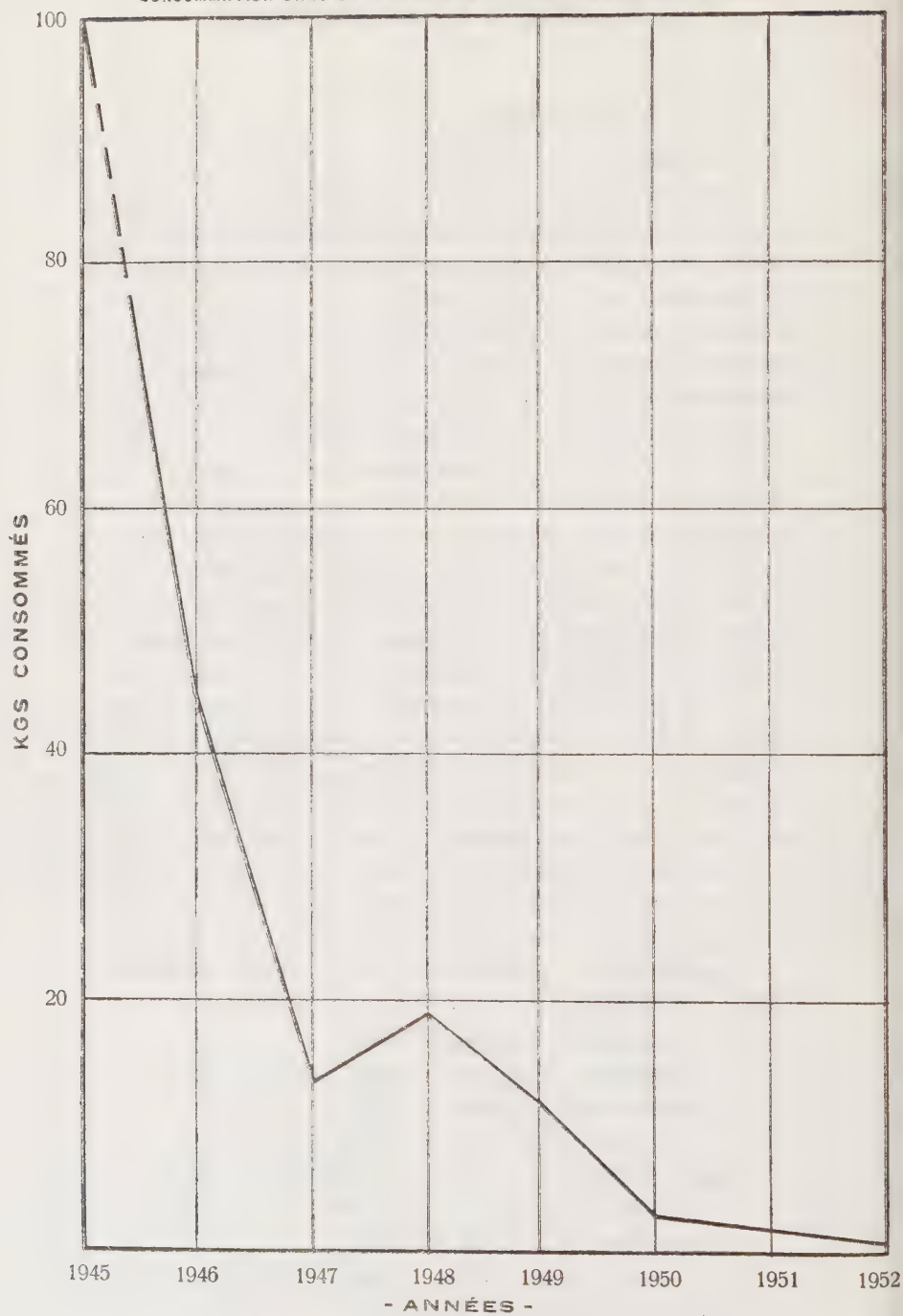
Benzylsulfamide Septazine N.D.
1938 : 5.900 kg ; 1948 : 4.270 kg.

Sulfanilamide 1162 F. N.D.
1938 : 175 kg ; 1946 : 100 kg.
(dernière année de fabrication).

III - SULFANILAMIDE

(Comprimés à 0,5)

CONSOMMATION DANS LA 8^e RÉGION MILITAIRE (ANNÉES 1945 A 1952)



Comme l'a remarqué CHARONNAT (12) « Du point
« de vue statistique, les sulfamides se présentent comme
« une succession de vagues qui accourent, qui s'élèvent et
« disparaissent, de moins en moins fortes, car la lutte
« avec les antibiotiques naturels est sévère depuis 1945 ».

Il est à noter que l'évolution des sulfamides est tout
à fait différente Outre-Atlantique (112). D'après une en-
quête effectuée en 1951, dont nous reparlerons dans la
seconde partie de ce chapitre, les sulfamides venaient en
tête des médicaments les plus utilisés (sur 10.000 ordon-
nances, 1.014 prescrivaient des sulfamides) (76).

Il ne serait pas sans intérêt de connaître les raisons
de ces divergences de thérapeutiques entre pays différents

TABLEAU N° 45

Consommation en kg	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952
Ph. Appr. Sce Sté 8' Région.								
Sulfanilamide comp. 0,50.	126	45,5	12,8	19	11,2	2,9	1,9	0,4
Sulfanilamide poudre	217	77	39	34	63	74	6	5
Sulfachrysoïdine comp. 0,25	118	68	15	6	4	5	3	7
Sulfapyridine comp...	439	194	24	8	1,5	0,2	0,2	0,3
Sulfathiazol comp. 0,5.	728	232	64	84	74	14	16	26
Sulfadiazine comp. 0,5.			3,5	4,9	7,5	8,5	15	14
Sulfaguanidine, comp..			25	17	15	24	19	19

II. — ANTIBIOTIQUES.

1943 marqua, du moins hors de France, l'entrée en thérapeutique des ANTIBIOTIQUES. L'évolution de chacun des médicaments de ce groupe a obéi à une loi identique : au début, la consommation est assez faible pour diverses raisons : le médecin n'a pas une connaissance approfondie du « spectre d'activité » du nouvel antibiotique qui n'est utilisé qu'avec prudence et dans quelques cas limités. Le produit, qui n'est souvent qu'un produit brut, provoque des phénomènes toxiques dus aux impuretés ; (c'est une limitation à son emploi). En outre, la fabrication, tant qu'elle n'a pas lieu à l'échelle industrielle, est difficile et coûteuse. Devant cet ensemble de faits, les organismes officiels sont obligés de restreindre les emplois aux cas urgents.

Mais ces difficultés du début disparaissent et la consommation s'accroît, tandis que l'apparition de « l'antibiorésistance » provoque un emploi de doses accrues pour un résultat identique, comme il ressort de l'examen des tableaux 46, 47.

a) — Pénicilline.

L'utilisation croissante de la **PENICILLINE** est aisée à montrer. La Société des Usines Chimiques RHONE-POULENC a porté sa production de Pénicilline de quelques millions d'unités en mars 1946, à 20.000 milliards pour l'année 1951. L'usine de la Société Française de Pénicilline (SOFRAPEN ROUSSEL) a vu sa capacité de production mensuelle passer de 800 milliards d'unités pour le mois de juin 1950 à près de 1.800 milliards d'unités pour juillet 1951 (Tableau 46) - (Graphique IV).

Aux U.S.A., une récente enquête, type « GALLUP » (76) a été faite sur 10.000 ordonnances recueillies dans cent Pharmacies différentes, situées dans des endroits aussi variés que possible, afin d'étudier les médicaments et les spécialités les plus vendus. Il s'est avéré que la Pénicilline arrive en deuxième position des médicaments les plus prescrits (261 ordonnances sur 10.000).

Au début, plusieurs facteurs furent des obstacles à un emploi élargi : l'instabilité du médicament (notamment à la chaleur), sa rapide élimination (88), son prix de revient élevé (65).

Prix de la Pénicilline

en fin 1944 :	2 £ 6	les 100.000 U.O.
en fin 1946 :	0 £ 75	les 100.000 U.O.
en fin 1947 :	0 £ 16	les 100.000 U.O.
en fin 1950 :	0 £ 12	les 100.000 U.O.

Le médicament était donc très rare en France (57) par suite des possibilités limitées de fabrication et d'importation. C'est l'époque où la pénicilline était exclusivement réservée au traitement des malades hospitalisés dans les services spécialisés (Centres de pénicilino-thérapie des Hôpitaux) qui recevaient des attributions de pénicilline en fonction des quantités importées. Puis, les allocations augmentant, la distribution du médicament put se faire dans tous les Hôpitaux d'abord, dans les cliniques privées, enfin, dès que la fabrication nationale le permit, la vente directe chez le pharmacien fut autorisée.

b) — Streptomycine

La consommation de la **STREPTOMYCINE** n'a cessé d'augmenter. (Tableau 46) (Graphique V). La FRANCE, malgré une production croissante, a été longtemps tributaire d'importations (52) :

Importation de la Streptomycine en FRANCE.

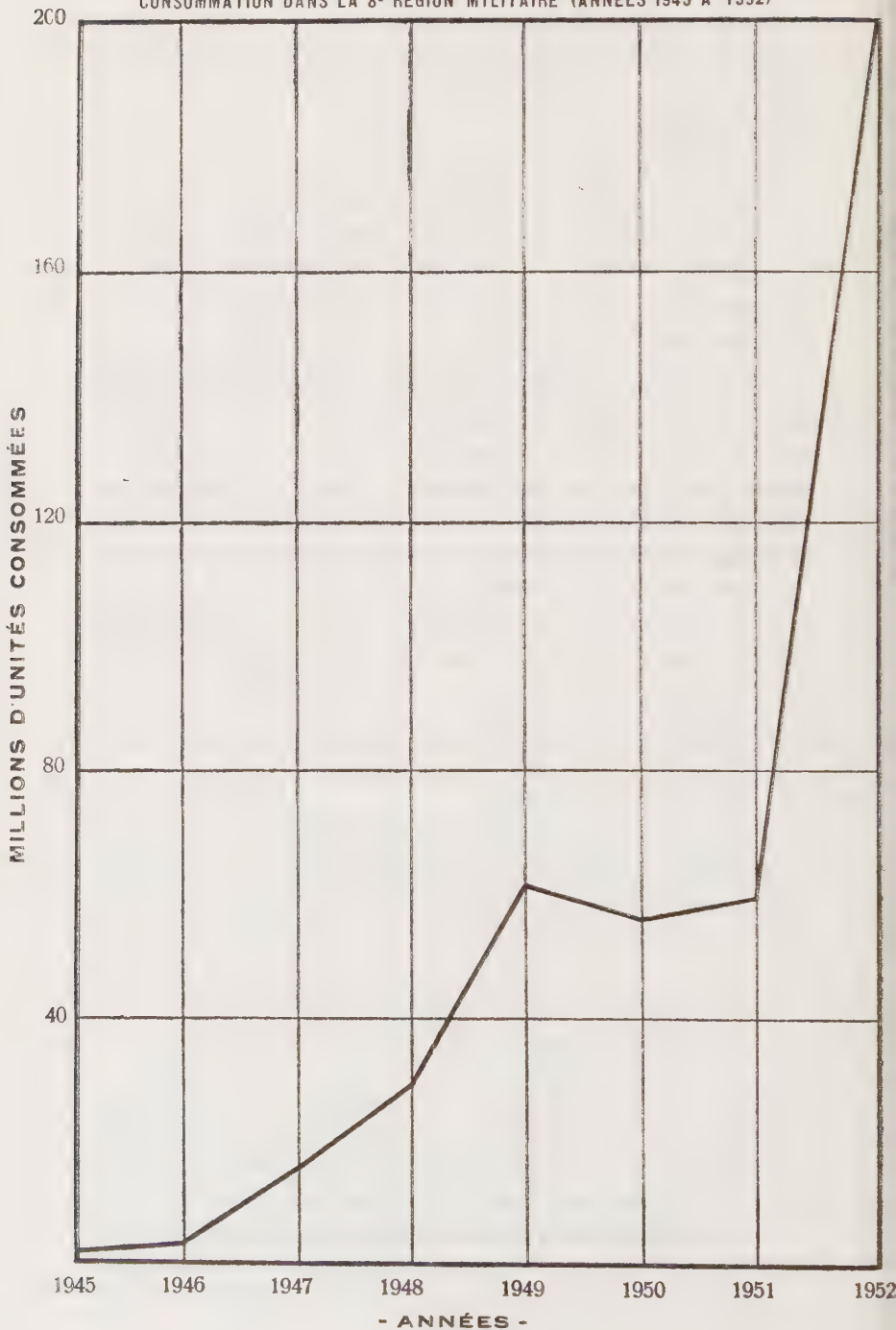
1946	1947	1948	1949
51 kg	1.942 kg	7.311 kg	12.286 kg

Aux U.S.A., la production de cet antibiotique est passée de 38 tonnes en 1948, à 83 tonnes en 1949 (52).

La **DIHYDROSTREPTOMYCINE** supplante peu à peu la Streptomycine. Dans la 8ème Région Militaire, les 500 g. d'antibiotique utilisés en 1948, étaient constitués par de

IV - PENICILLINE

CONSOMMATION DANS LA 8^e RÉGION MILITAIRE (ANNÉES 1945 A 1952)



la streptomycine. En 1952, sur 11.215 g. consommés, on compte 11.020 g. de dihydrostreptomycine. L'avantage majeur de la dihydrostreptomycine est d'avoir une activité thérapeutique analogue, une toxicité moindre et une innocuité relative pour l'organe auditif (120), alors que la streptomycine est loin d'être inoffensive : nausées, vomissements, céphalées, parfois même lésions de la VIIIème paire (48).

Alors qu'en 1948 la Commission de la streptomycine limitait l'emploi de cet antibiotique encore rare, peu étudié et très cher (48) le Formulaire des médicaments nouveaux de WEITZ et SINGIER de 1953, fait une longue description de ses utilisations (120) ; il est vrai, que de 6, 4 dollars qu'il coûtait en fin 1946, le gramme était tombé à 0,4 dollar en 1952 (57).

Dans la 8ème Région Militaire, des notes de service impératives ont limité d'une manière stricte son usage avant de rendre toute liberté vers 1950. (Tableau 46) (Graphique V). Cette raison explique en partie la variation brusque de pente des parties ab et bc de la courbe représentative de la consommation de la streptomycine.

$$\frac{a}{a-b} = 0,535$$

$$\frac{a'}{b-c} = 1,915$$

Quant aux consommations de **CHLORAMPHENICOL** et **d'AUREOMYCINE**, nous nous contenterons d'indiquer les données statistiques de la Pharmacie d'Approvisionnement du Service de Santé de la 8ème Région (Tableau 46).

V - STREPTOMYCINE

Consommation dans la 8^e Région Militaire (Années 1948 à 1952)

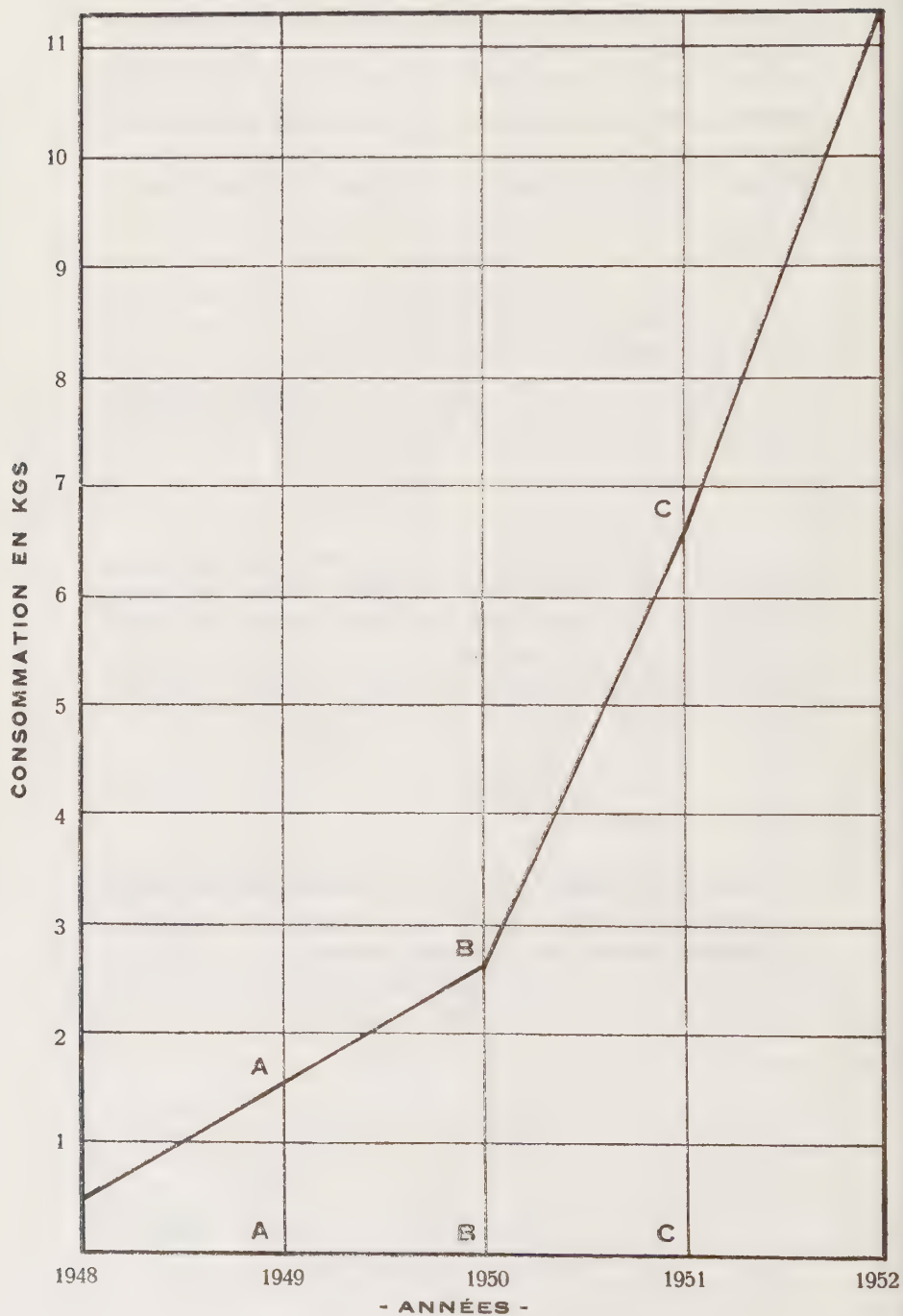


TABLEAU N° 46

	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôpitaux PARIS.								
Pénicilline milliards d'U.O.	5.143	62.093	169.860	355.317	611.427			
Streptomycine kg		0,7	132	528	894			
Hôp. 'Psych. 'Vinâtier (LYON).								
Pénicilline millions U. O.					490			2.600
Ph. Appr. Sce Sté 8^e Région.								
Pénicilline :								
100.000 U.O.	670	3.292	14.005	8.365	20.050	6.370	7.319	10.901
200.000 U.O.			1.774	19.926	31.374	25.140	28.150	38.236
500.000 U.O.				1.500	10.000	25.500	22.000	61.675
1.000.000 U.O.								95.000
Total en milliers U.O.	670	3.292	15.779	29.791	61.424	57.010	57.469	205.812
Streptomycine kg				0,5	1,5	2,57	6,4	0,195
								Dihydr 11,020
Chloramphénicol kg ..						0,225	0,955	2,4
Auréomycine kg ..						2,547	2,647	3,225
Auréomycine (ampoule soluté injectable) nbre								200

TABLEAU N° 47

Pourcentage des doses de PÉNICILLINE distribuées en Unités
par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de PARIS

	100.000 U.O.	200.000 U.O.	500.000 U.O.	- 500.000 U.O.
1946	88	10	2	—
1947	24	44	32	—
1948	10	31	53	5
1949	4	26	59	11

SERUMS ET VACCINS

SERUMS.

Bien délaissés aujourd'hui, leur étude nous donne l'occasion de constater quelle a été l'influence de la découverte des sulfamides et des antibiotiques sur l'évolution de la sérothérapie, accueillie avec enthousiasme au début de ce siècle malgré les accidents sériques précoces ou tardifs qu'elle pouvait entraîner (46).

Dans la concurrence entre les thérapeutiques rivales, deux éventualités peuvent se produire, ainsi que le dit CHARONNAT (12) :

- a) — Les sérums et les antibiotiques ont une action commune sur l'agent causal, et la disparition des premiers est presque complète (Tableau 48). C'est le cas des sérums **antiméningococcique** ou **antistreptococcique**.
- b) — Les sérums agissent là où sulfamides et antibiotiques sont inactifs. Ils tiennent alors évidemment leur position (Tableau 48). C'est le cas des sérums **antitétanique**, **antivenimeux**, **antigangrèneux**, etc... Ces « témoins » solives de l'ère sérothérapique ont d'ailleurs souvent été améliorés : dans le cas du sérum antivenimeux par exemple, la forme normale a disparu au profit du sérum purifié ; de même le sérum antigangrèneux monovalent est abandonné au profit de sa forme polyvalente. Il est des cas enfin où le sérum disparaît peu à peu avec la maladie elle-même c'est le cas du sérum **anti-charbonneux** (Tableau 48).

VACCINS.

Nous nous bornerons à étudier quelques cas particuliers dans le domaine civil ou militaire.

La **vaccination antituberculeuse** par le **B.C.G.** s'est pratiquement imposée depuis 1945.

En 1948, le Congrès international du B.C.G., réunissant à Paris les délégations de trente cinq nations, proclamait l'innocuité et l'efficacité du B.C.G. et reconnaissait par là l'importance mondiale de l'œuvre de CALMETTE et GUERIN. Depuis lors s'est développée une vaste campagne contre la tuberculose avec la collaboration technique de l'Organisation Mondiale de la Santé et du Fonds international de secours à l'enfance. Plus de quinze millions d'enfants ou d'adolescents ont été vaccinés de façon systématique en différents pays : Autriche, Finlande, Grèce, Hongrie, Malte, Pologne, Tchécoslovaquie, Yougoslavie, Egypte, Liban, Israël, Ceylan, Inde, etc... (69). En Afrique du Nord, plus de deux millions de sujets ont été vaccinés. En France, la Loi du 5 janvier 1951 a rendu la vaccination obligatoire pour toute la population ; elle l'était déjà dans l'Armée depuis 1949.

Vaccination antityphoparatyphique.

Dans l'Armée, les recrues au début de leur incorporation, sont vaccinés avec le **T.A.B.D.T. TRIPLE ASSOCIE**. La consommation est régulière (Tableau 49). Depuis quelques années, le **VACCIN T.A.B. CHAUFFE SOUCHE INDOCHINE** est très utilisé (Tableau 49).

Les jeunes recrues subissent aussi la **VACCINATION ANTIVARIOLIQUE**, ce qui explique les consommations régulières et élevées de ce vaccin (Tableau 49).

La courbe représentative de la consommation du **VACCIN ANTIRICKETTSIES** est parallèle à celle de l'épidémie de typhus qui a suivi la guerre, d'où les consommations très élevées de l'année 1946 (Tableau 49). Deux causes expliquent son déclin :

- 1) le retour à des conditions de vie normales, moins favorables à l'éclosion des épidémies ;
- 2) La découverte du Chloramphénicol (Chloromycétine N.D.) qui permet de juguler le cas déclaré et d'empêcher

toute propagation. Cette dernière raison explique également la baisse des demandes de **VACCIN ANTITYPHOPARATYPHIQUE CHAUFFE** (Tableau 49).

Le **VACCIN ANTITETANIQUE**, de même que le sérum, restent employés d'une façon régulière, les sulfamides — inactifs — ne leur faisant pas concurrence. (Tableau 49).

Il en est de même pour le **VACCIN ANTIDIPHTERIQUE**.

Certains vaccins tels que les vaccins **ANTISTAPHYLOCOCCIQUE, ANTIGONOCOCCIQUE, ANTIPYOGÈNE**, pourraient être associés, selon les cas, aux sulfamides, aux antibiotiques ou même aux antiseptiques. Ils agissent en effet sur le terrain alors que les médicaments arrêtent la poussée infectieuse en combattant le germe. Cette distinction toutefois, est plus théorique que pratique et l'abandon du vaccin, jugé superflu, est complet, comme en témoignent les statistiques.

TABLEAU N° 48

Consommation au nbre (amp.)	1935	1945	1946	1947	1948	1951	1952
h. Approv. Sce Sté 8^e Région.							
Sérums :							
Antiméningococcique	531	616	337	—	120	69	31
Antistreptococcique	290	330	240	30	120	80	50
Antivenimeux	214	155	149	151	127	331	193
Antitétanique 3.000 U.	2.770	9.111	1.294	859	895	630	810
Antitétanique 20.000 U.					20	90	30
Antitétanique purifié 3.000 U.					159	160	31
Antitétanique purifié 10.000 U.					5	30	2
Antigangreneux monovalent		40	20	—	—	—	—
Antigangreneux polyvalent	172	1.629	150	70	220	318	448
Anticharbonneux		40	—	50	20	—	—

TABLEAU N° 49

Consommation au nbre (amp.)	1935	1945	1946	1947	1948	1951	1952
h. Approv. Sce Sté 8^e Région.							
Vaccins :							
A.B.D.T.		49.547	30.953	11.552	10.480	8.311	7.252
A.B. souche Indochine					116	680	611
Antivarivoleux (doses)			75.900	31.625	23.150	21.880	25.960
Antirickettsies		7.906	36.435	2.379	210	80	36
Antityphoparatyphique	1.565	632	50	643	1.192	27	45
Antitétanique		90	599	245	132	77	20
Antitétanique anatoxine		2.097	885	142	646	379	410
Antidiphtérique	35	284	30	197	194	88	33
Antistaphylococcique	228	1.364	1.090	1.246	77	144	101
Antigonococcique	246	4.973	571	18	12	70	—
Antipyogène	440	6.582	795	697	—	106	—

VITAMINES

A l'origine l'administration des **VITAMINES** a permis de suppléer à leur déficience dans l'alimentation et de traiter les états précarentiels ou carentiels. De nos jours, ce sont de véritables médicaments qui sont prescrits pour eux-mêmes, et à des doses qui n'ont plus rien de commun avec les besoins minima reconnus.

On a utilisé, jadis, des préparations riches en vitamines (cuticules de riz contre le béri-béri, sirop antiscorbutique, etc...) mais, ces préparations avaient l'inconvénient de n'avoir pas toujours la même activité ou de n'être pas toujours très stables, ni maniabiles (cas d'intolérance avec l'huile de foie de morue) et de nos jours, c'est la vitamine isolée et pure, souvent préparée par synthèse, que l'on préfère.

En ce qui concerne la **Vitamine C**, la thérapeutique fait usage de plus en plus des doses massives. Citons-en quelques emplois, limités à dessein :

CHARPY (13) utilise la vitamine C à très hautes doses, seule ou associée à la vitamine D. 2 : **15 g.** par jour d'acide ascorbique administrés à des tuberculeux pulmonaires cachectiques améliorent rapidement l'état général, la résistance et les fonctions digestives.

Dans le cas de dermo-hypodermes tuberculeuses, (gommes ulcérées) la vitamine C a fait disparaître les gommes après un traitement de 30 injections intra-veineuses de 150 cg (24).

L'injection intra-veineuse de vitamine C à raison de 1,5 à 2 g par piquûres répétées 12 à 15 fois, a été conseillée dans le cas d'ulcères gastro-duodénaux (62).

Certains états d'asthénie sont justiciables d'un traitement à la vitamine C, ainsi que les affections fébriles saisonnières (47).

Nous sommes loin des doses nécessaires pour éviter le scorbut (50 à 80 mg par jour). Un fabricant en a produit 8.273 kg en 1952 contre 62 kg en 1938. Aux Hospices de Paris, la consommation en 1948 a été de 47 kg (Tableau 51).

Dans la 8ème Région Militaire, nous ne devons pas être surpris de constater des variations inverses de la consommation de l'extrait fluide pour sirop antiscorbutique et des comprimés d'acide ascorbique. Il faut aussi souligner les quantités élevées, utilisées en 1945, où l'état de santé des jeunes recrues subissait les conséquences de la guerre.

L'exemple de la vitamine C peut se répéter à propos de toutes les vitamines.

La consommation de **L'HUILE DE FOIE DE MORUE** est en net déclin au profit des vitamines A et D, prises sous des formes très concentrées, plus maniables et plus digestibles que l'huile de foie de morue (Tableau 51).

Les données statistiques relatives aux importations d'huile de foie de morue et d'huiles de poissons servant de matières premières pour la fabrication des vitamines A et D sont significatives (57). (Tableau 50).

TABLEAU N° 50

Importation d'huile de foie de morue et d'huiles de poissons
utilisées pour la préparation des vitamines liposolubles.

Huile de foie de morue

Huile de poissons

1938	1.590 tonnes
1939	1.079 tonnes
1946	1.730 tonnes
1947	1.033 tonnes
1948	711 tonnes
1949	727 tonnes

6.001 tonnes pays étrangers.
4.750 tonnes France et France
d'Outre-Mer.

TABLEAU N° 51

Consommation en kg	1936	1938	1945	1948	1949	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôp. LYON								
Huile de foie de morue	4.000	2.750		325			122	113
Ph. Appr. Sec Sté 8° Région.								
Huile de foie de morue	66		60	63	55	19	6	2
Ext. fluide pr sirop an- tiscorbutique	4,5		1,1	0,4	0,1	—	—	—
Vitamine C			16	50	55	51	49	53
Consommation au nbre								
Vitamine D.2 amp. ..			1.375	1.000	3.050	600	1.715	1.590
Vitamine K - Thrombyl ampoule			25	348	559	1.000	1.451 350	3.672 1.285
Vitamine B.12 amp. ..								
Hôp. Psych. Vinâtier (LYON).								
Vitamine P.P. ampoule					130			14.725
Vitamine B.I. ampoule					2.000			17.350

PRODUITS OPOTHERAPIQUES ET HORMONES

De même que les vitamines pures ont remplacé rapidement les préparations souvent instables qui les contenaient les **HORMONES** se sont substituées aux médicaments opothérapiques et l'on constate, en comparant les consommations des uns et des autres, deux mouvements contraires.

En effet, comme le signale CHARONNAT (12) « la conservation des organes ne maintient pas toujours dans leur état biologique les principes désirés ; ce qui est arrivé pour l'insuline doit se retrouver souvent ; l'extrait total livre tout, même les contraires quand il faudrait sélectionner : l'extrait de poumon ne remplace pas l'héparine. L'opothérapie de demain doit développer l'œuvre déjà bien amorcée : sortir les hormones à l'état pur afin de livrer aux médecins des produits bien titrés qu'ils pourront employer et associer suivant les besoins ».

Cet idéal vers lequel tend la thérapeutique n'est pas encore réalisé pour toutes les préparations opothérapiques et beaucoup de spécialités sont encore à base d'extraits d'organes : extrait de foie, hypophysaire, etc...

Par ailleurs, un produit pur n'est pas forcément stable ; c'est ainsi que l'**ADRENALINE**, hormone synthétique est de moins en moins prescrite (Tableau 53). Sa mauvaise conservation (43) explique en partie ce déclin. Il est désagréable pour le professionnel honnête qui est certain du titre initial de ses préparations, de se voir reprocher un déficit imprévisible lors d'une vérification. Malgré les nombreux palliatifs proposés, rien n'empêche, en effet, l'altération spontanée de l'adrénaline en solution aqueuse (34).

L'INSULINE et surtout les préparations dites « insulines » sont en progression régulière (Tableau 53).

L'Organisation Mondiale de la Santé, a la suite d'une enquête faite en 1948 dans quarante-quatre pays sur les

possibilités de production et de consommation de l'insuline attirait l'attention sur les deux points suivants :

- a) — les quantités de glandes pancréatiques mises à la disposition des usines, pour l'extraction de l'hormone, sont nettement insuffisantes du fait de la diminution du cheptel, consécutive à la guerre.
- b) — l'accroissement de la demande est devenue encore plus manifeste par suite de l'augmentation du nombre des diabétiques, conséquence de l'amélioration des méthodes de diagnostic et de la prolongation de la vie des ces malades par ce traitement (57).

L'augmentation de la demande d'insuline (*) est dûe aussi en partie, à l'élargissement du champ d'activité de cette hormone. C'est ainsi qu'à heure actuelle, la thérapeutique psychiatrique l'utilise comme médicament destiné à provoquer des chocs. La dépense entraînée par cette évolution s'est élevée pour l'hôpital psychiatrique de la ville de Lyon à 733.111 frs en 1952 contre 190.000 seulement en 1949.

Cet exemple se répète à propos de presque toutes les hormones (Tableau 53) et dans tous les pays. Les chiffres qu'a bien voulu nous communiquer l'American Pharmaceutical Association au sujet de la fabrication des **OESTROGENES** et du **DIETHYLSTILBOESTROL** sont très suggestifs. (Tableau 54).

L'usage de l'**A.C.T.H.** et de la **CORTISONE**, s'il n'était encore limité à des cas nettement définis pour des raisons budgétaires se répandrait rapidement. On assiste en ce qui concerne ces hormones, à la même « inflation » que pour les antibiotiques à leurs débuts.

Une note de la Direction Centrale des Services de Santé des Armées, en date du 14 décembre 1951, dit en substance : « Bien que les disponibilités d'approvisionnement du Service de Santé soient satisfaisantes, on ne peut envi-

(*) Ainsi, en Grande-Bretagne, en 1937, il a été produit 590.000 milliards d'unités internationales d'insuline et en 1946, 2.544.000 (92).

sager d'enlever à cet emploi son caractère exceptionnel. Cette mesure est justifiée par le prix élevé des médicaments par leur livraison fractionnée et limitée, et surtout par la nature particulière de la thérapeutique en cause dont la conduite et le contrôle nécessitent des moyens techniques éprouvés ».

La Cortisone réservée, au début, au traitement de quelques cas précis de rhumatismes, a vu son champ d'activité s'étendre d'une manière considérable. Elle est indifféremment conseillée en rhumatologie, dans les états allergiques, dans certaines endocrinopathies, hémopathies et dans les affections du rein, du foie, du tube digestif (103) ; mais elle a désormais ses indications en cardiologie, en neuropsychiatrie, pédiatrie, ophtalmologie et oto-rhino-laryngologie.

Pour ne pas multiplier les tableaux et entamer un chapitre spécial, nous avons mentionné dans celui-ci, bien qu'elles n'aient pas de propriétés hormonales malgré leur origine biologique, les **PEPSINES** et les **PEPTONES** dont la consommation marque d'ailleurs un très net recul (Tableau 53).

TABLEAU N° 52

Consommation aux U.S.A. des Oestrogènes et du Diéthylstilboestrol. (Communiqué par l'American Pharmaceutical Association).

Quantités en kg		
Oestrogènes		Diéthylstilboestrol
1945	181	
1946	380	227
1947	589	272
1948	674	318
1949	1.025	499
1950	2.379	1.225
1951	3.076	2.268
1952	2.201	1.360

TABLEAU N° 53

	1936	1938	1942	1945	1948	1951	1952	1953
Ph. Centr. Hôp. LYON								
Adrénaline base kg ..	0,03	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	
—								
Pepsine kg	2,5	3,5	1,8	—	—	1,7	0,5	
Pancréatine kg ..	2,2	1	1,3	—	—	0,3	1	
Ph. Appr. Sec Sté 8^e Région.								
Adrénaline solution au 1/1.000 kg	2			3,9	1,3	0,8	0,4	
Adrénaline amp. nbre..	664			2.250	1.536	850	586	
—								
Pepsine kg	0,1			2,1	1,5	—	—	
Peptone kg				3	1,7	1,2	0,3	
—								
Insuline U.I.				7.000	100000	123200	176250	
Testostérone amp. nbre				64	296	380	532	
Testostérone acétate ampoule nbre ..				5	106	274	350	
Désoxycorticostérone ampoule nbre ..				1.636	2.019	1.958	2.107	
—								
Foie buvable extrait ampoule nbre ..				1.440	1.010	9.440	18.069	
Foie injectable extrait ampoule nbre ..				1.980	3.060	5.200	3.840	8 mois
—								
Cortisone g							10,5	33
A.C.T.H. g ..							18,5	44
Ph. Centr. Hôp. PARIS								
Testostérone amp. nbre					86.000			
Progestérone amp. nbre					41.000			
Désoxycorticostérone nbre					99.000			

REVULSIFS ET RUBEFIANTS

La **CANTHARIDE**, utilisée autrefois en quantité très élevées (420 kg en 1880 contre 1 kg en 1948 aux Hospices Paris) a presque totalement disparu, en raison surtout de sa toxicité.

Lui a succédé un révulsif d'action moins brutale et surtout moins dangereuse : la **FARINE de MOUTARDE**, puis la **POUDRE de MOUTARDE DESHUILEE**, elle-même en déclin (Tableau 54). Bien que les révulsifs, dans leur ensemble, aient tendance à passer de mode, on note encore dans les hospices de PARIS, en 1948, une consommation de 228.000 feuilles de **Papier sinapisé**, forme beaucoup plus maniable du même médicament. De nos jours, ce sont les solutions d'essences révulsives, ou des révulsifs de synthèse, utilisés en badigeonnages, qui se voient préférés (Sinapol N.D. et Sinapex N.D.)

TABLEAU N° 54

Consommation en kg	1936	1938	1942	1945	1948	1951	1952
h. Centrale Hôpitaux PARIS.							
Farine de lin (1)		40.000			10.000		
Farine de moutarde		40.000			8.000		
h. Centrale Hôpitaux LYON.							
Farine de lin (1)	12.830	10.640	860	2.900	2.150	1.700	1.050
Farine de moutarde	1.075	1.150	300	290	510	130	110
Hôp. Psych. Ville de LYON.							
Farine de lin (1)		410			80		58
h. Approv. Sec Sté 8^e Région.							
Farine de lin (1)	475			889	178	74	78
Farine de moutarde	309			516	62	130	32
Papier sinapisé (feuille) nbre ..	2.600			12.710	5.030	2.150	3.485

(1) — Notons les consommations de la Farine de lin qui bien que n'étant pas à classer parmi les rubéfiants sont indiquées ici afin d'être comparées avec les consommations de la Farine de moutarde.

EXCIPIENTS

Des revues récentes ont été consacrées à l'évolution des excipients pour pommades. Des excipients classiques : **VASELINE, LANOLEINE, AXONGE** et **AXONGE BENZOÏNE**, seule la Lanoléine conserve des partisans, mais il ressort du tableau 55 que les excipients hydrosolubles, moins « salissants » leur sont préférés.

On note (Tableau 55) une consommation accrue en France du **BEURRE de CACAO**, en rapport avec la vogue croissante — ou renaissante — de la forme suppositoire : 400 tonnes de cet excipient ont été importées en 1948 contre 100 tonnes dix ans auparavant ; néanmoins, depuis quelques années à peine les excipients synthétiques ou semi-synthétiques, tels que les poly-éthylène-glycols gagnent du terrain. Il faut voir dans ce phénomène, le couronnement des efforts accomplis pour réaliser des substances rigoureusement neutres, de consistance et de points de fusion variables à volonté, incapables — par nature — de rancir et n'entraînant aucune altération des médicaments auxquels elles servent de véhicules.

TABEAU N° 55

Consommation en kg	1936	1938	1942	1945	1948	1951	1952
Ph. Centrale Hôpitaux LYON.							
Vaseline	2.175	2.000	1.000	550	1.300	1.400	1.300
Lanoléine	750	700	—	—	250	300	320
Axonge	57	40	—	—	18	20	15
Ph. Approv. Sce Sté 8^e Région.							
Lanoléine	81			130	10	33	42
Axonge	18			32	5	1	—
Beurre de Cacao	0,1			2	11	28	30

EXPECTORANTS ET SEDATIFS DE LA TOUX

A) — EXPECTORANTS.

L'ANTIMOINE DIAPHORETIQUE LAVE et **L'EMETIQUE** ne sont plus utilisés : une centaine de grammes en dix ans à la Pharmacie d'Approvisionnement du Service de Santé de la 8ème Région.

Le **KERMES** est en recul net (on en avait utilisé pourtant jusqu'à 36 kg annuels aux Hospices de PARIS... (Tableau 56).

La diminution de la consommation des préparations « minérales » d'antimoine ne signifie point abandon de la **STIBIOTHERAPIE**. Tout au contraire, l'intérêt thérapeutique s'est trouvé déplacé et l'on assiste à une élévation nette de l'emploi de l'antimoine sous forme organique dans la lutte contre les leishmania, kala-azar, bilharzioses, lymphogranulomatose inguinale, etc... (**ANTHIOLIMINE**, et **Antimoniate de N-méthyl-glucamine** : Glucanthine N.D.).

L'ACETATE d'AMMONIUM DISSOUS autrefois très employé ne l'est guère plus aujourd'hui (Tableau 56).

L'utilisation de **L'YPECA** en tant qu'expectorant est faible (*) sauf sous forme de **SIROP de DESESSARTZ** dont l'évolution ascendante est parallèle à celle du **SIROP de TOLU** (Tableau 56).

Le **BENZOATE de SODIUM** est consommé d'une façon régulière (Tableau 56). On enregistre dans la 8ème Région le succès persistant du **SIROP PECTORAL** au **BENZOATE de SODIUM** inscrit depuis peu à la Nomenclature Générale du Service de Santé Militaire (24,4 kg en 1951 ; 87,8 kg en 1952). C'est un des rares médicaments de l'ancienne thérapeutique qui soit à la fois actif et sans danger ; cette double qualité suffit à expliquer la faveur constante dont il jouit encore de nos jours.

(*) Celle de l'Emétine a été étudiée au chapitre : Antiamibiens.

La consommation de la **TERPINE** a tendance à diminuer sauf sous la forme officinale de **COMPRIMES de TERPINE CODEINE** dont le niveau de consommation se maintient dans l'armée et progresse même dans les Hôpitaux Civils (Tableau 56).

B) — SEDATIFS DE LA TOUX.

CODEINE et CODETHYLINÉ : Voir chapitre sur l'opium et dérivés.

Sous forme de **SIROP de BROMOFORME COMPOSE** (58 kg en 1952 à la Pharmacie d'Approvisionnement du Service de Santé de la 8ème Région), le **BROMOFORME** est très utilisé (Tableau 56). Par voie de conséquence, l'emploi de **l'EAU de LAURIER CERISE** constituant obligé des médicaments utilisés contre la toux suit à peu de chose le sort du bromoforme (Tableau 56).

Signalons enfin la diminution très sensible de la consommation des **COMPRIMES PECTORAUX** (Benzoate, Codéine, Tolu, Teinture d'Aconit) et des **ESPECES PECTORALES** dans les Hôpitaux Militaires (Tableau 56).

En résumé, à l'exception de quelques vieilles médications (Émélique, Kermès etc...) les expectorants et sédatifs de la toux qui se prescrivaient il y a 50 ans sont encore utilisés avec succès. C'est un des rares domaines de la pharmacie où les anciens médicaments se maintiennent, où les préparations magistrales tiennent leurs positions en face des spécialités et où la forme Sirop continue de l'emporter.

TABLEAU N° 56

Consommation en kg	1936	1938	1942	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôp. LYON								
Ipéca	5	6	2,5	1,5	4,5		5	3
Sirop de Desessartz ..	1.700	2.165	2.307	2.800	3.844		4.230	4.450
Sirop de Tolu	1.840	2.350	532	1.600	2.700		2.100	2.200
Benzoate de sodium ..	128	112	121	150	121		115	105
Terpine	17	24	17	12	9		4	5,5
Bromoforme	2,2	3,7	3,6	3,6	5		5	4
Sirop bromoforme com- posé	1.370	2.000	2.005	2.870	4.360		4.440	4.420
Ph. Appr. Sce Sté 8° Région								
Kermès	25			15	1	0,2	0,25	—
Ammonium acétate dis- sous	14			32	7	0,9	0,5	—
Ipéca comprimé	3,5			6	2	0,5	0,3	—
Poudre de Dower comp.	1,9			4	0,6	0,3	0,3	0,2
Sirop de Desessartz ..	25			45	10	20	137	153
Sirop de Tolu	195			248	133	95	139	224
Benzoate de sodium ..	11			23	12	10	16	16
Terpine	1,1			8	0,250	0,2	0,1	0,1
Terpine-codéine, comp.	22			60	37	12	13	14
Espèces pectorales . . .	92			146	21	26	50	18
Comp. pectoraux	53			76	24	8	18	17
Eau distillée de laurier cerise	33			63	138	21	70	90
Ph. Centr. Hôp. PARIS	1928							
Terpine-codéine, comp.	14	43			365			

PURGATIFS

Bien qu'ils apparaissent tous comme de moins en moins utilisés, nous les examinerons en détail dans l'ordre suivant :

1) PURGATIFS DRASTIQUES.

CROTON - GOMME GUTTE - JALAP - TURBITH - SCAMMONEE - PODOPHYLLE.

2) PURGATIFS ANTHRAQUINONIQUES.

ALOES - RHUBARBE - NERPRUN - SENE - BOURDAINE - CASCARA SAGRADA.

3) PURGATIFS SALINS.

SULFATE DE SODIUM - SULFATE DE MAGNESIUM.

4) PURGATIFS HUILEUX et « MECANIQUES ».

HUILE DE RICIN - HUILE DE VASELINE - HUILE d'AMANDES DOUCES - LIN - PSYLLIUM.

5) PURGATIFS SUCRES.

MANNE - GLYCERINE.

1) PURGATIFS DRASTIQUES.

Ils sont quasi abandonnés et l'on ne parle plus de **l'HUILE DE CROTON** dont on utilisait jusqu'à 8 kg annuels à la Pharmacie des Hospices de PARIS, ni de la **GOMME GUTTE**.

L'abandon presque total de **l'EAU DE VIE ALLEMANDE** est le reflet de l'abandon de ses constituants : **JALAP, SCAMMONEE, TURBITH** (NERPRUN) (Tableau 57).

La toxicité de ces médicaments, les incidents, sinon les accidents qu'ils provoquent, ont été la cause déterminante de leur abandon. La Gomme-gutte, par exemple, en plus de selles abondantes, donne des coliques très vives et des vomissements. A doses plus élevées, surviennent des phénomènes de gastro-entérite accompagnés de dépression physique ; les selles deviennent sanguinolentes et la mort peut s'ensuivre (94). L'arabe ne l'ignore pas, qui utilise parfois certaines résines (d'euphorbe en particulier) à des fins criminelles.

Le **JALAP**, moins toxique, provoque malgré tout une purgation intense, souvent avec nausées, vomissements, coliques et ténésmes (94).

Seule, la **PODOPHYLLE** semble retenir encore, de nos jours, l'attention des thérapeutes. Une vieille habitude des pharmaciens, parfois, leur fait ajouter quelques dixièmes de milligrammes de cette résine dans leurs pilules laxatives et purgatives (Tableau 57). Les statistiques ne rendent pas compte du regain d'intérêt pour ce médicament (121). Nous devons à KAPLAN la connaissance de l'action curative de la podophylline sur les condylomes acuminés (55). Le médicament agit sur la division mitotique : les images de l'anaphase et de la télophase sont supprimées tandis que s'accroît le nombre des figures de la métaphase (33). Il ressort également des travaux de WYSS, CHODAT et SULLIVAN, que la podophylline peut être utilisée avec succès dans les épithéliomas, à condition qu'il y ait un contact étroit entre le médicament et la partie malade (108).

En bref, la podophylline agirait comme un véritable agent radiomimétique et de récentes tentatives ont été faites pour en extraire des corps définis (a et b peltatines) dont les propriétés mitotiques sont en cours d'expérimentation.

Dans un autre domaine, la podophylline trouve aussi de nouvelles applications. Des auteurs espagnols ont insisté sur l'action desséchante de la podophylline sur la peau et la conseillent dans le traitement des dermites exsudatives (117). TOURAINE mentionne, l'emploi de la podophylline dans les processus hyperplasiques (verrues, psoriasis) et en signale l'usage fait par MICHEL, contre les mycoses épidermiques et la pelade (115). Comme on le voit par ces quelques exemples, les vieilles propriétés purgatives sont pratiquement oubliées au profit d'activités nouvellement découvertes.

2) — PURGATIFS ANTHRAQUINONIQUES.

La consommation de l'**ALOES** et de la **RHUBARBE** est en baisse (Tableau 57) ; celle du **SENE**, vieux médicament

jadis introduit par les Arabes, semble décliner surtout depuis la Guerre, période pendant laquelle les difficultés d'importations contribuèrent à faire perdre aux médecins l'habitude de le prescrire. (Tableau 57).

En GRANDE-BRETAGNE, au contraire, le séné est encore fort prôné. Les auteurs soulignent qu'il existe peu de drogues purgatives qui lui soient supérieures ; aussi actif que la rhubarbe et l'aloès, il ne provoque pas les effets secondaires de l'aloès, (flatulences, coliques) ni de la rhubarbe (tarissement de l'écoulement biliaire) (2).

La **BOURDAINE**, en déclin encore plus net, avait en son temps supplanté le **CASCARA SAGRADA** de saveur désagréable et qu'il fallait importer de Colombie Britannique (Tableau 57).

L'abandon progressif de ces médicaments semble dû à leur action irritante et congestive sur les organes abdominaux et — sauf en ce qui concerne le séné et la bourdaine — à la constipation opiniâtre qui suit leur emploi (94).

3) PURGATIFS SALINS.

Le **SULFATE de SODIUM**, le **SULFATE DE MAGNESIUM** ainsi que les autres sels de magnésium purgatifs, sont en recul. Aux U.S.A., les données statistiques de ces cinq dernières années indiquent cependant une consommation assez régulière de sulfate de sodium (*) (Tableau 59).

Enregistrons dans le Service de Santé l'abandon des **Tablettes de SULFATE de SODIUM DESSECHE à 5 g.**, abandon qui témoigne en plus du déclin du médicament, de la disparition à peu près complète de cette forme pharmaceutique ; il est vrai qu'elle tend à persister, en pharmacie courante, sous forme de nombreuses spécialités.

Certes, on a souligné, comme raison de l'abandon des purgatifs salins, l'irritation grave de la muqueuse et les affectations qui en résultent (75) mais il faut aussi évoquer — plus simplement — les sensations désagréables de la prise matinale à jeun...

(*) Chiffres communiqués par l'American Pharmaceutical Association.

4) PURGATIFS HUILEUX et « MECANIKES ».

L'**HUILE de RICIN**, sans doute pour des raisons identiques, suit l'évolution des autres purgatifs (Tableau 57).

L'**HUILE de VASELINE** insipide et rigoureusement dépourvue de toxicité, reste très utilisée mais, malgré tout, moins qu'avant guerre. (Tableau 57). Très efficace, elle conserve les faveurs des médecins militaires.

La consommation de l'**HUILE d'AMANDES DOUCES** s'est accrue dans la 8ème Région (Tableau 57) mais ses usages thérapeutiques, variés et nombreux, ne permettent pas de suivre son évolution comme laxatif. C'est un nouvel exemple des limites de la méthode statistique.

Les données comparatives sont muettes en ce qui concerne les consommations du **LIN** et du **PSYLLIUM**, cependant très utilisés sous forme de spécialités.

5) PURGATIFS SUCRES.

La **MANNE** ne figure plus que pour mémoire au registre de la Nomenclature Générale du Service de Santé. Il en est de même, semble-t-il, dans les hôpitaux civils. La **GLYCERINE** autrefois prescrite comme laxatif l'est aussi pour tant d'autres usages qu'il est impossible — comme dans le cas de l'huile d'amandes douces — de juger de son emploi principal.

L'action laxative du **BOLDO** est secondaire. Ses vertus cholagogues dominent sa pharmacodynamie, mais, par commodité nous classerons le boldo en addendum à ce chapitre. Sa consommation est en progression régulière aussi bien sous forme magistrale que sous forme spécialisée (Hé-pax N.D., Opobyl N.D. etc... (Tableau 58).

En résumé, nous pouvons dire que la purge, comme les clystères de Molière, est en passe de disparaître de nos mœurs. Sur ce plan tout au moins, elles se sont policées et adoucies : les remèdes énergiques du Grand Siècle ont fait place aux laxatifs bénins, aux mucilages et aux huiles. On mange sans doute tout autant, mais on a la pudeur de saigner comme de prendre médecine trop violente.

TABLEAU N° 57

Consommation en kg	1928	1936	1938	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôp. PARIS								
Sulfate de sodium ...	5.336		5.494		3.594			
Sulfate de magnésium ...	2.287		1.584		1.288			
Hydrocarbonate magnésie ...	134		127		67			
Oxydes de magnésium ...	172		118		43			
Huile de ricin								
1880 : 3.700 kg	3.400		2.430		860	810		
Huile de vaseline								
1921 : 1.332 kg	5.900		13.027		6.130		5.910	
Ph. Centr. Hôp. LYON								
Sulfate de sodium ...		1.500	1.590	1.370	1.270	860	550	580
Sulfate de magnésium ...		272	231	198	270	240	170	170
Huile de ricin								
.....		330	280	70	120	140		120
Huile de vaseline								
.....		1.980	1.400	247	1.090		800	750
Jalap								
.....		1,2	1,9	—	—	—	0,5	—
Aloès								
.....		8		1,1	1,1	0,3	0,2	—
Rhubarbe								
.....		3,3			1	0,7	1	—
Séné								
.....		135	118	—	32		38	29
Bourdaïne								
.....		250	247	57	42		30	21
Ph. appr. Sce Sté 8° Région.								
Sulfate de sodium		822		497	105	200	234	206
Tablettes de sulfate de sodium desséché à 5 g		60		41	21	6	1	2
Sulfate de magnésium ...		104		238	93	14	42	30
Oxydes de magnésium ...		5		8	5	2	1	1
Huile de ricin								
.....		45		65	55	30	33	27
Huile de vaseline								
.....		43		72	150	95	151	227
Huile d'amandes douces								
.....		2		14	10	17	13	14
Glycérine								
.....		215		328	238	106	211	252
Eau de vie allemande.								
.....		12		15	3	0,8	0,1	0,2
Turbith								
.....								
Scammonée								
.....								
Résine de Podophylline								
.....				0,2	0,3	0,3	0,25	0,25
Aloès								
.....		0,75		0,6	1	—	—	—
Rhubarbe								
.....		12		15	6	2	0,5	0,400
Séné								
.....		1,5		7	0,5	0,250	0,75	0,5

Quelques gram. en 16 ans

TABLEAU N° 58

Consommation en kg	1936	1938	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Appr. Sce Sté 8° Région.							
Boldo	2,1		6	7	4	2	11
Boldo (teinture).....	0,7		6	2	2,6	1,5	2,1
Ph. Centr. Hôp. LYON							
Boldo	17	22	11	18	19	21	26

TABLEAU N° 59

Consommation du Sulfate de sodium aux U.S.A. (Communiqué par l'American Pharmaceutical Association).

1947	202 tonnes
1948	184 —
1949	156 —
1950	204 —
1951	217 —

(Source : Statistical Abstract of the United States).

ALCALINS ET ALCALINOTERREUX

Nous ne reviendrons pas sur des sels déjà rencontrés dans d'autres chapitres : sulfate et borate de sodium, chlorate de potassium, etc...

La consommation du **CHLORURE de SODIUM** ne cesse de progresser, en raison de l'emploi généralisé, depuis ces dernières années, des solutés injectables, surtout depuis que l'on sait éviter les réactions qui accompagnaient parfois les injections parentérales de forts volumes de solutés et qui étaient dûes à la présence de pyrogènes (28) (29) (30) (Tableau 60).

Notons en même temps, l'accroissement parallèle du **GLUCOSE** qui entre dans la composition du sérum glucosé injectable (Tableau 60).

Les **BICARBONATES, PHOSPHATES, CITRATES de SODIUM**, sont, eux aussi, en ascension sensible (Tableau 60).

Les sels **CALCIQUES**, tels que le **CHLORURE**, le **CARBONATE**, les **PHOSPHATES** sont stationnaires ou progressent lentement (60).

Le **GLYCEROPHOSPHATE de CALCIUM**, bien que très employé encore, subit le contre coup de l'usage du **GLUCONATE**, considéré comme plus assimilable. D'après les renseignements qu'ont bien voulu nous communiquer nos confrères lyonnais, on fabriquait en FRANCE, avant la guerre, 50 tonnes de glycérophosphate et 30 tonnes de gluconate. De nos jours, l'industrie pharmaceutique utilise 20 tonnes du premier et 80 tonnes du second (Tableau 60).

Il est encore prématuré de parler du **LEVULINATE de CALCIUM** dont la solubilité plus élevée que celle du gluconate constitue un avantage appréciable pour la préparation des solutés injectables.

Les sels de **MAGNESIUM**, surtout sous forme de **Thio-sulfate**, ont été encore très utilisés au cours de ces dernières années (25) (Tableau 60).

Quant au **SULFATE de BARYUM** dont l'usage en radiologie ne peut que s'étendre, sa fabrication est passée de 50 tonnes en 1951 à 150 tonnes en 1953 (chiffres communiqués par l'industrie pharmaceutique lyonnaise). Sa consommation dans les milieux militaires, où la pratique des examens systématiques est codifiée depuis longtemps, paraît, pour cette raison, pratiquement stabilisée.

TABLEAU N° 60

Consommation en kg	1928	1936	1938	1945	1948	1950	1951	1952
Ph. Centr. Hôp. PARIS								
Chlorure de sodium ..	870		1.680		3.060			
Bicarbonate de sodium.	900		5.000		7.150			
Carbonate de calcium..	733		936		680			
Chlorure de calcium ..	348		580		440			
Phosphate tricalcique .	330		195		360			
Glucose (1)	125		1.573		3.500			
Ph. Centr. Hôp. LYON								
Phosphate disodique ..		51	56	76	92		92	102
Carbonate de calcium...		39	40	65	34		25	30
Hyposulfite magnésium		0,2	2	6	7,5		7	5
Ph. Appr. Cce Sté 8°								
Région								
Chlorure de sodium ..		3		49	32	22	41	42
Phosphate disodique ..		10		16	11	27	12	27
Bicarbonate de sodium.		152		447	207	220	230	253
Chlorure de calcium ..		4,5		7	8	2	4	4,7
Carbonate de calcium...		2		7	5	2	3	2
Glycérophosphate de calcium		7,6		9	3	2	3	2
Gluconate de calcium.				11	5	5	7,5	8,6
Baryum sulfate (radio)		10		361	390	580	367	370
Consommation au nbre								
Amp. sérum physiologique		130		3.382	672	1.277	2.132	3.680
Amp. sérum glucosé injectable		99		1.808	1.580	1.805	1.135	3.014
Amp. Lévininate calcium							7.321	6.714

(1) Notons ici les consommations de glucose dont l'emploi est en rapport assez étroit avec celles de Chlorure de sodium (préparation du sérum physiologique injectable glucosé).

RESUME ET CONCLUSIONS

I. — RESUME.

Ce travail, accompli en liaison avec les organismes civils et militaires, distributeurs de médicaments (Pharmacie Centrale des Hôpitaux et Pharmacie d'Approvisionnement du Service de Santé), avait pour objet essentiel de rechercher dans quelle mesure la **consommation régionale** de médicament pouvait renseigner sur les tendances profondes de la thérapeutique.

Nous nous sommes aussi proposé de montrer quel parti on peut tirer, sur le plan scientifique et économique, de l'exploitation systématique des documents établis de façon routinière, à des fins administratives, et qui s'accumulent — inutilisés — dans les archives.

Sans demander d'autre effort que celui de leur interprétation, les relevés de consommation des médicaments autorisent une meilleure connaissance des besoins réels, actuels et futurs. Ils évitent la commande rituelle de médicaments voués à encombrer les magasins et à s'altérer au cours de leur inutile stockage ; en cela ils permettent la réalisation d'économies importantes.

Sur un plan plus général, la statistique permet de dégager le sens de l'évolution thérapeutique. Notre enquête a porté sur presque tous les groupes pharmacologiques : il n'en est aucun où ne se manifestent sinon des progrès, du moins des changements profonds.

Nous avons tenté d'expliquer cette évolution en dégageant les raisons diverses de l'abandon de certains médicaments ou de l'engouement suscité par d'autres. La connaissance de leurs effets secondaires, voire de leur « toxicologie » permet presque toujours une explication rationnelle.

L'essentiel de notre thèse consiste dans les nombreux tableaux de chiffres que nous y avons fait figurer. Ils groupent une documentation puisée à des sources très diverses, les contacts personnels n'étant pas exclus. Pour la commodité du lecteur, nous avons placé ces tableaux à la fin de chaque chapitre ; ils représentent le véritable résumé de notre travail.

II. — CONCLUSIONS.

De la comparaison raisonnée des statistiques régionales et même, parfois, nationales ou internationales (Organisation Mondiale de la Santé, Genève), il résulte que :

1) — On aboutit sensiblement aux mêmes résultats, que l'enquête soit limitée (régionale) ou faite à une échelle plus vaste. En particulier, quand il a été possible de comparer la production nationale d'un médicament et sa consommation locale (cas des Antihistaminiques de la série de l'Antergan), les deux données se sont montrées proportionnelles. Ce fait apporte la justification de la méthode préconisée.

2) — Dans l'espace de vingt années qu'englobe notre enquête et compte tenu des périodes exceptionnelles de rationnement, certains médicaments ont pratiquement disparu, d'autres, démodés en apparence, sont toujours demandés et leur consommation apparaît comme une véritable « constante » ; d'autres enfin, sont de plus en plus utilisés et ce ne sont ni ceux qu'à priori on est tenté de citer, ni ceux pour lesquels la publicité est la plus forte.

3) — Si l'on tient compte de ce que la demande hospitalière d'un médicament est une indication anticipée de ce que sera la demande du grand public (CHARONNAT), on saisit tout l'intérêt sur le plan économique d'enquêtes orientées dans ce sens.

4) — Plus rapides et plus efficaces que la comparaison des éditions successives des pharmacopées, ces enquêtes ont l'avantage de ne pas seulement refléter les tendances mais encore d'affecter à ces tendances un véritable

coefficient numérique. A ce titre, et pour les mêmes raisons, elles mériteraient de s'étendre à l'étude de la consommation des médicaments spécialisés et pourraient éventuellement servir à l'étude comparée des « habitudes » thérapeutiques dans le monde.



Vu : le Doyen,
H. HERMANN

Le Président de la Thèse,
A. LEULIER.

Vu et permis d'imprimer,
Lyon, le 31 octobre 1953

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,
André ALLIX

ADDENDUM

1) — Renseignements que vient de nous faire parvenir le Pharmacien - Capitaine ACKER
(Service de Santé des Etablissements Français dans l'Océanie - PAPEETE).

Consommation au nbre	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953
Ph. Sce de Sté des Ets Français dans l'Océa- nie (PAPEETE).									
Nivaquine comprimé ..	—	—	—	—	—	—	—	480	400
Nivaquine suppos	—	—	—	—	—	—	—	120	50
Conessine comprimé ..	—	—	—	—	—	—	600	410	150
Emétine ampoule . . .	623	725	650	705	895	300	1.100	1.180	1.200
Quinine comprimé	1.100	1.560	1.500	1.720	1.810	1.970	1.554	1.210	1.020
Quinine ampoule . . .	210	200	100	320	100	220	224	105	102
Stovarsol comp. 0,25 ..	3.100	2.775	3.220	5.028	5.779	4.120	3.227	4.100	4.000
Novarsenobenzol amp.	2.630	2.070	4.779	5.995	4.720	2.120	720	227	146

N.B. — Les quantités peu élevées d'anti-amibiens et antipaludéens consommées sont ex-
pliquées par le fait qu'il n'y a pas de paludisme endémique des les Etablissements
Français d'Océanie et peu de dysenterie amibienne.

ADDENDUM

2) — Renseignements qui viennent de nous être communiqués par le Pharmacien-Corona DANTEC, Pharmacien-Chef des Troupes et des Services Sanitaires à TANANARIVE (Madagascar et dépendances).

	1937	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952
Pharmacie d'Appr. des Troupes (TANANARIVE).									
Quinine amp. nbre ..	525	19.700	18.178	26.986	32.128	24.486	15.950	16.958	8.175
Quinine comp. kg	79	65	51	210	223	178	119	98	56
Mepacrine amp. nbre...	—	2.135	4.245	12.700	16.370	17.350	7.295	301	1.850
Mepacrine comp. kg ..	—	1.389.190	778.992	2.704.166	6.387.949	693.257	2.315.638	—	—
Nivaquine amp. nbre...	—	—	—	—	—	—	7.650	12.099	3.675
Nivaquine comp.	—	—	—	—	—	23.780	2.717.997	2.453.085	2.174.470
Liquueur de Dakin kg...	—	—	—	—	63	45	4	6	1
Chloramine T. kg	—	—	—	—	—	—	10	19	25
Pharmacie Centrale des Services Sanitaires (TANANARIVE).									
Quinine comp. kg	2.766	472	596	1.113	1.432	1.356	1.263	1.087	1.038
Quinacrine comp. T/500	—	515	3.303	5.642	19.261	19.856	19.861	16.743	25.896
Nivaquine comprimé 0,1 T/500	—	—	—	—	672	9.594	77.394	88.713	54.781
Proguanide comp. T/500	—	—	—	—	458	4.194	3.701	—	96
Liquueur de Dakin kg...	—	139	156	299	—	—	—	—	—
Liquueur de Dakin dose pour 1 l.	—	—	—	—	646	759	654	1.392	1.359

LISTE des PRINCIPAUX MEDICAMENTS CITES

(Les dénominations communes sont en caractères gras)

- Acétanilide** : Phényl-acétamide
- Acétarsol** : Acide m-acétyl-amino p-hydroxy-phényl
arsinique (Stovarsol N.D.)
- Acétate d'ammonium dissous
- Acide acétylsalicylique** : Aspirine
- Acide arsénieux** : anhydride arsénieux
- Acide ascorbique** : vitamine C
- Acide benzoïque** :
- Acide borique** :
- Acide gentisique** : acide hydroxy 5-salicylique
- Acide glutamique** : acide amino l-propane-dicarboxy-
lique 1-3
- Acide lactique** : acide α oxypropionique
- Acide phénique** : phénol
- Acide picrique** : trinitrophénol
- Acide undécylinique** : Mycodécyl N.D.
- Aconit** :
- Acriflavine** : chlorhydrate du chlorure de diamino 10-
méthyl acridinium (gonacrine N.D.)
- A.C.T.H.** : adrénocorticotrophine hypophysaire
- Alcool éthylique** :
- Adrénaline base** : 3-4 dioxypényl l-méthylamino-mé-
thylcarbinol
- Allobarbitol** : acide diallyl barbiturique (Dial N.D.)
- Aloès :
- Amidopyrine** : phényl l-diméthyl 2-3 amino 4-pyrazo-
lone (Pyramidon)
- Amobarbitol** : acide isoamyl-éthyl barbiturique (Eu-
noctal N.D.)
- Amphétamine** : phényl l-amino 2-propane (Ortédrine
N.D.)
- Amyléine** : chlorhydrate de méthyl éthyl diméthyl
amino méthyl benzoyl carbinol (Stovaïne N.D.)
- Anhydride arsénieux : **Acide arsénieux**
- Anilarsinate de sodium** : atoxyl N.D.
- Antergan N.D. : chlorhydrate de N-diméthyl amino-
éthyl N-benzyl aniline
- Anthiolimine** : antimonio thiomalate de lithium (An-
thiomaline N.D.)
- Antimoine diaphorétique lavé : **oxyde blanc d'anti-
moine**

Antipyrine : phényldiméthyl-pyrazolone	
Argent colloïdal par voie chimique : Collargol N.D.	
Argent (nucléinate) : Protargol N.D.	
Argent (vitellinate) : Argyrol N.D.	
Arséniate de sodium :	
Atropine (sulfate) :	
Auréomycine :	
Axonge :	
Barbital : acide diéthylbarbiturique (Véronal N.D.) .	
Baume de Pérou	
B.C.G.	
Belladone	
Bémarsal N.D. : bis (p-arsonophénylamino)-1,2 éthane, sel sodique	
Bénadryl N.D. : diméthyl benzydryl éther	
Benzoate de benzyle	
Benzoate de sodium :	
Benzonaphtol : benzoate de B naphtyl	
Benzylsulfamide : benzylamino-phénylsulfamide (Sep-tazine N.D.)	
Beurre de cacao	
Bicarbonate de sodium : carbonate monosodique . .	
Bleu de méthylène : chlorure de tétraméthyl-diamino-diphénouthiazinium	
Boldo	
Borate de sodium	
Bourdaine	
Bromoforme	
Bromures	
Butobarbital : acide butyléthyl barbiturique (Sonéryl N.D.)	
Caféine : triméthyl-xanthine	
Calciférol : vitamine D. 2.	
Calomel : chlorure mercureux par volatilisation	
Camphosulfonates	
Camphre	
Cantharide	
Carbasone : acide p-carbamido-phényl arsinique	
Carbonate basique de bismuth	
Carbonate de calcium : Craie préparée	
Carbonate de magnésie : hydrocarbonate de magnésium	
Cascara sagrada :	
Charbon	
Chloral (hydrate) : trichloroéthanal	

- Chloramphénicol** : D(—) thréo-dichloracétamido-2-p-nitrophényl-1-propane diol 1-3 (Chloromycétine).
- Chlorate de potassium**
- Chloriguane** : **proguanide** : p-chlorophényl-isopropyl-guanidine (Paludrine N.D.)
- Chloroforme** : méthane trichloré
- Chloroquine** : diéthylamino 6'méthyl 1'-butylamino (Nivaquine N.D.)
- Chlortriméton N.D. :
- Chlorure de calcium
- Chlorure de chaux** : hypochlorite de calcium
- Chlorure de sodium : **sel marin**
- Chlorure d'éthyle** : Kélène N.D.
- Citrate de sodium :
- Clorpromazine** : chlorhydrate de chloro 3 (diméthylamino 3'propyl) 10 phénothiazine (Largactil N.D.)
- Cocaïne chlorhydrate
- Codéine** : méthylmorphine
- Codéthylène** : éthylmorphine (Dionine)
- Comprimés parégoriques
- Comprimés pectoraux
- Conessine
- Cortisone** : hydroxy 17 dihydro 11 corticostérone . .
- Crème de tartre soluble : **tartrate borico potassique** . .
- Créosote** :
- Cyanocobalamine** : vitamine B.12
- Cyanure de mercure
- Daraprim N.D.
- Datura
- D.D.T.** : dichlorodiphényltrichloréthane
- Désoxycorticostérone** (acétate) : Syncortyl N.D.
- Dexamphétamine** : amphétamine dextrogyre tartrate (Maxiton N.D.)
- Diamorphine** : diacétylmorphine (Héroïne)
- Dicoumarol** : méthylène 3,3' bis hydroxy 4-coumarine
- Diéthylstilboestrol** : **stilboestrol**
- Digitale - Digitaline
- Diiodoquinoléine** : diiodo 5-7 hydroxy 8-quinoléine (Direxiod N.D.)
- Diiodothymol** : aristol
- Diméthylarsinate de sodium** : cacodylate de sodium..
- Diméthylidithiohydantoïne : D.M.T.H. (Thiomédan N.D.)
- Dionine : voir **Codéthylène**
- Dromoran N.D. : hydroxy 3 N-méthyl morphinone . .

Eau de Dalibour	
Eau de laurier cerise	
Eau de vie allemande :	
Eau oxygénée :	
Elixir parégorique :	
Emétine (chlorhydrate)	
Emétine (iodobismutate)	
Emétique : antimonio tartrate acide de potassium ..	
Espèces pectorales :	
Essence de chénopode	
Ether éthylique :	
Ethyl-dicoumarol : ester éthylique de l'acide bis (hydroxy 4-coumarine)	
Ethyl-dithiourame : disulfure de tétraéthylthiourame (Disulfirame P.I.)	
Extrait fluide pour sirop antiscorbutique	
Farine de lin	
Farine de moutarde	
Fougère mâle	
Gaiacol	
Gantrisine N.D. : diméthyl 3-4-sulfanilamido 5 isoxazol	
Gluconate de calcium :	
Glucose	
Glycérol : glycérine	
Glycérophosphate de calcium :	
Gomme gutte	
Goudron de cade : huile de cade	
Goudron de houille : coaltar	
H.C.H. : hexachlorocyclohexane	
Héparine : sel de sodium de l'acide polysulfurique de mucoïtine (Liquémine N.D.)	
Héparinoïde : Paritol N.D. et Tréburon N.D.	
Héroïne : voir Diamorphine	
Hexamine : hexaméthylène tétramine (Urotropine N.D.)	
Huiles d'amandes douces	
Huile au calomel	
Huile de croton :	
Huile de foie de morue :	
Huile grise :	
Huile de ricin :	
Huile de vaseline : huile de paraffine	
Hydroxyde de bismuth :	
Hypochlorite de calcium : chlorure de chaux	

- Hyposulfite de magnésium** : thiosulfate de magnésium
- Ichtyol ammonium** : ichtyol sulfonate d'ammonium . .
- Insuline
- Iode
- Iodochloroxyquinoléine** : Entérovioforme N.D.
- Iodoforme** : méthane triiodé
- Iodophtaléine sodique** : tétraiodophtaléinate de sodium (Protistène N.D.)
- Iodure mercurique** :
- Iodure de potassium :
- Ipéca
- Jalap
- Jusquiame
- Kermès minéral**
- Kola
- Lanoléine**
- Laudanum de Sydénaam
- Lévorphane
- Lévulinate de calcium
- Liquueur de Dakin
- Liquueur de Fehling
- Liquueur de Fowler
- Liquueur de Labarraque
- Lomidine : **pentamidine (diméthane sulfonate)**
- Lotion antipsorique
- Magnésie calcinée** : oxyde de magnésium
- Magnésie hydratée** : hydrate de magnésie
- Malocide N.D. : diamino 2-4- (Chloro 4'-phényl) 5-éthyl 6-Pyrimidine
- Manne :
- Mélange anesthésique de Schleich
- Mélange anesthésique à l'essence de niaouli purifiée.
- Ménadione** : (K-Thrombyl)
- Mépacrine** : chlorométhoxy-amino-isophényldiéthylamine-acridine (Quinacrine N.D.)
- Mépyramine** : N-diméthylamino-éthyl-N (méthoxy 4-benzyl) amino pyridine (Néo-antérgan N.D.) . .
- Mercure - (composés) :
- Mercurescéine sodique** : hydroxymercuridibromofluorescéine sodique (Mercurochrome)
- Mercurothiolate sodique** : sel sodique de l'acide éthylmercurithio-salicylique

Merphène N.D. : borate de phényl mercure	
Merphényl N.D. : nitrate de phényl mercure	
Moranyl N.D. : voir Suramine sodique	
Morphine chlorhydrate	
Multergan N.D. : Thiazinamium	
Naphtol B	
Néo-Antergan N.D. : voir Mépyramine	
Néoarsphénamine : diamino dihydroxyarsénobenzène monoéthylène sulfoxyate de sodium (Novarséno- benzol N.D.)	
Nerprun	
Nicéthamide : Diéthylamide de l'acide pyridine B car- boxylique (Coramine N.D.)	
Nicotinamide : Amide pyridine B carbonique vitami- ne PP	
Nitrate de potassium :	
Nitromersol N.D. - Métaphène N.D. : anhydride du 4-nitro 3-hydroxy mercuri orthocrésol	
Noix vomique	
Novocaïne N.D. - voir Procaïne	
Oestrogènes	
Opium	
Orsanine sodique : sel de sodium de l'acide orthoxy p-acétyl amino phényl-arsinique	
Orthoforme nouveau : p-oxyamino benzoate de mé- thyle	
Ouabaïne	
Oxyde de blanc d'antimoine : antimoine diaphoréti- que lavé	
Oxydes mercuriques :	
Papavérine	
Papier sinapisé	
Paraldéhyde	
P.A.S. : acide para-amino-salicylique	
Pelletiérine de Tanret (tannate)	
Pénicilline	
Pentamidine : p-p'-diamidino-diphénoxyptane (Lo- midine N.D.)	
Penthiobarbital sodique : sel de sodium de l'acide 5- éthyl-5 (1 méthyl butyl) thiobarbiturique (Nes- donal N.D.)	
Pepsine	
Peptones	
Péthidine : N méthyl-phényl 4-pipéridine carboxylate d'éthyle (Dolosal N.D.)	

Permanganate de potasse	
Phénacétine : p-méthyl acétanilide	
Phénadoxone : Morpholino-6-phényl diphényl 4-4'-heptanone 3	
Phénergan N.D. : voir prométhazine	
Phénindione : 2 phénylindane dione 1-3- P.I.D.....	
Phénicarbazide : phénylsemicarbazide (Cryogénine N.D.)	
Phénobarbital : acide phényléthylbarbiturique (Gardénal N.D.)	
Phénol : acide phénique	
Phénylacétylurée : (Epiclase N.D.)	
Phénytoïne : Diphényl 5-5' hydantoïne (Dihydan N.D.)	
Phosphate dicalcique :	
Phosphate monosodique :	
Pilules de Méglin :	
Podophylle (résine)	
Pommade antipsorique d'Helmérich	
Pommade antipsorique de Milian.....	
Pommade antiseptique composée de Reclus	
Pommades mercurielles	
Pommade populéum belladonée	
Procaïne : p-amino benzoyl diéthylaminoéthanol (Novocaïne N.D.)	
Proguanide : chloriguane (voir)	
Prométhazine : N (diméthylamino 2' éthyl) dibenzoparathiazine (Phénergan N.D.)	
Pyrèthre :	
Pyribenzamide (N.D.) : tripénélamine	
Pyriméthazine : Diamino 2-4 (chloro 4'-phényl) 5 éthyl 6 pyridine	
Quinine et sels :	
Quinquina	
Rhubarbe	
Salicylate de bismuth	
Salicylate de méthyle	
Salicylate de sodium	
Santonine	
Scammonée	
Séné	
Sérums	
Sirop de bromoforme composé	
Sirop de Desessartz	
Sirop de Tolu	
Soufre	

- Sous-gallate de bismuth : **gallate basique de bismuth**
Sous-nitrate de bismuth
Spartéine
Stilboestrol : dihydroxy B diéthyl diphenyléthylène ..
Stovaïne N.D. : voir **Amyléine**
Streptomycine
Strychnine (sulfate)
Sublimé corrosif : chlorure mercurique
Sulfachrysoïdène : diamino-sulfamidocarboxy-azoben-
zène (Rubiazol N.D.)
Sulfadiazine : p-aminophényl-sulfamidopyrimidine ..
Sulfaguanidine : p-aminophényl-sulfonylguanidine
(Ganidan N.D.)
Sulfamérazine : p-aminophényl-sulfamido méthylpy-
rimidine (Sumédine N.D.)
Sulfapyridine : p-aminophényl-sulfamidopyridine (Da-
génan N.D.)
Sulfate de baryum gélatineux :
Sulfate de cuivre
Sulfate de magnésium :
Sulfate de sodium
Sulfate de zinc
Sulfogaiacol : gaiacol sulfonate de potassium (Thio-
col N.D.)
Sulfonalone : diéthylsulfonediméthylméthane (Sulfo-
ne)
Suramine sodique : urée symétrique du m-aminoben-
zoyl 1-m-amino-p-méthylbenzoyl-naphtyl-amino
1 trisulfonate de sodium 4-6-8 (Moranyl N.D.)..
Tablettes de sulfate de sodium desséché à 5 g
Tartrate borico-potassique : crème de tartre soluble..
Trepine (hydrate)
Testostérone (acétate) (Stérandryl N.D.)
Tétracaïne : chlorhydrate du p-butylaminobenzoyl-di-
mathylamino éthanol
Thé
Théobromine
Thiamine (chlorhydrate) : chlorhydrate du chlorure du
(amino 4'-méthyl 2' pyrimidyl méthyl 5') Vitami-
ne B.1.
Thiazinamium : Multergan N.D. - 3.544 - méthyl-sul-
fate de (phéno-thiazinyl-10') 1-propyl 2) N-tri-
méthyl ammonium
Thymol : acide thymique

Triméthadione : 3-5-5' triméthyl-oxazolidine 2-4
(Epidione N.D.)
Tripénéline : N-diméthyl N'benzyl M' pyridyl-éthylène
diamine (Pyribenzamine N.D.)
Tromexan N.D. : voir éthylidicoumarol
Tryparsamide : N-phénylglycocolamide p-arsinate de
sodium
Turbith
Vaccins
Valériane
Vaseline blanche
Vitamine B. 1 : voir **Thiamine chlorhydrate**
Vitamine B. 12 : voir **Cyanocobalamine**
Vitamine C : voir **Acide ascorbique**
Vitamine D. 2 : voir **Calciférol**
Vitamine K - Thrombyl : voir **Ménadione**
Vitamine P.P. : voir Nicotinamide

BIBLIOGRAPHIE

1. BECKETT (A.H.) — Analgésics. J. Pharm. Pharmacol. 1952, 4, 425-47.
2. BETT (W.R.) et SCOT (F.S.A.) — Senna in medicine ; Past and Present. Export. Rev. 1952, 13, 42-4.
3. BONIN (H.) et MORETTI (G.F.) — Conessine et Amibiase — Intérêt du traitement d'assaut conjugué Emétine et Conessine. Presse Médicale 1949, 57, 153.
4. CAMELIN, ACCOYER, PELLERAT, LAFUMA et COIRAULT — Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. 1949, 65, 826.
5. CANET (J.) — Traitement curatif et préventif du paludisme par la Nivaquine et la Paludrine. Presse Médicale 1949, 57, 1015-17.
6. CANET (J.) et FARINAUD (E.) — Premiers essais de prophylaxie collective du paludisme en Indochine par le diamino 2-4 pyrimidine. Soc. Path. Exot. Séance 14 mai 1952.
7. CARROL (L.) ALLEN et FLYNN — J. Amer. Med. Ass. 1950, 142, 85-6.
8. CATTAN (M.) — Conessine et Amibiase. Presse Médicale 1949, 57, 309.
9. CAVIER (R.) — Les Anthelminthiques. Prod. Pharm. 1953, 8, 239-47 et 407-13.
10. CHAMBON (M.) — Eventuels dangers de l'ingestion de sous-nitrate de bismuth LYON Pharm. N° 9, 1950, p. 259-67.
11. CHARONNAT (R.) — Cent ans de thérapeutique hospitalière. Libre Pharm. N° 77, 1952, p. 18.
- (*) 12. CHARONNAT (R.) — Evolution de la thérapeutique moderne. Actualités de Clinique thérapeutique 1951 — FLAMMARION Ed. PARIS 1952, 16-33.
13. CHARPY (M.J.) — La vitamine C à très hautes doses administrée seule ou associée à la vitamine D. 2 dans la Tuberculose. Presse Médicale 1948, 56, 476.
14. CHEYMOL (J.) et THUILLIER (J.) — Peut-on guérir de l'alcoolisme chronique ? Ann. Pharm. Franç. 1950, 8, 422-8.
15. CHRISTOPHE — Presse Médicale 1951, 59, 1194-6.

(*) Toutes les données statistiques de la Pharmacie Centrale des Hospices Civils de Paris, sont extraites de cet ouvrage.

16. Comité Central Permanent de l'Opium — Rapport au Conseil Economique et Social sur les Statistiques des Stupéfiants pour 1951 et les travaux du Comité au cours de 1952. Nations-Unies — Genève — E-OB-8 nov. 1952, p. 49-58.
17. COSTE (R.) BOUREL (M.), DELBARRE (F.) et WEISSENBACH (R.) — Presse Médicale 1953, **61**, 979-81.
18. COTTET (J.) — Pharmacie 1944, **2**, 2. Cité par LEBEAU et COURTOIS voir Réf. (60).
19. CROSNIER (R.) — Accidents nerveux et conessinothérapie. Presse Médicale 1949, **57**, 1107.
20. DAVID (R.) — Le Typhus exanthématique. Ann. Pharm. Franç. 1945, **3**, 31-33.
21. DAVISON (F.R.) — Synopsis of Materia Medica Toxicology and Pharmacology St-Louis 1946, Cité par MEYLER (voir Réf. 75).
22. DECOURT (P.) — Chimiothérapie du Paludisme. Prod. Pharm. 1944, **2**, 11-12.
23. DEGOS — Vitamine C intra-veineuse et aphtes buccopharyngés. Bull. Soc. Franc. Derm. et Syph. n° 1, 1951, p. 21.2.
24. DEGOS et DELZANT — Presse Médicale 1948, **56**, 693.
25. DELBET (P.) et ROBINET (L.) — Communication à l'Académie de Médecine mars 1934.
26. De MONTREMY (J.) — Les curarisants par voie rectale potentialisateurs de la cure de sommeil. Thérapie 1953, **7**, 45-52.
27. DIGLET et THOMAS — Amer. Journal of Diseases of Children 1950, **79**, 785-90.
28. DORCHE (J.) et BOUTHIER (J.) — Ann. Pharm. Franç. 1949, **7**, 267-76.
29. DORCHE (J.), BOUTHIER (J.), ARDIET (M.T.) et CASTAING (M.) — Ann. Pharm. Franç. 1950, **8**, 358-64.
30. DORCHE (J.) et CASTAING (M.) — Ann. Pharm. Franç. 1950, **8**, 353-7 et 365-8.
31. DORCHE (J.) MATHIAN (P.) et AVANTURIER (G.) — Les Liqueurs cupri-carbonatées minérales : leur application au dosage des sucres réducteurs — Lyon Pharm. n° 5, 1951, p. 139-54.
32. DOX (J.) — J. Am. Ph. Assoc. (partie scientifique) 1923, **12**, 602. Cité par LEBEAU et COURTOIS (voir Réf. 60).
33. DREVON (B.) — Peut-on parler de Chimiothérapie anticancéreuse ? Lyon Pharm. n° 2, 1950, p. 40.
34. DREVON (B.) et STUPPEL (M.) — Rapport existant entre les différents produits d'oxydation de l'adrénaline en solution aqueuse. Ann. Pharm. Franç. 1949, **7**, 310.

35. DUCOMMUN (F.). — La Quinine et les Antipaludiques de synthèse. *Schweiz Apoth. Z.* 1952, **90**, 156-61.
36. EDDY — Actes off. Org. Mond. Santé 1950, **19**, 2.
37. EISLEB et SCHAUMANN — *Dtsch. Med. Wsch.* 1939, **65**, 967.
38. ESTEVE — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* 1923, **61**, 276. Cité par LEBEAU et COURTOIS (voir Réf. 60).
39. FINELLE (R.) — Pharmacie Industrielle — Bulletin Chambre Syndicale Nationale des Fabricants de Produits Pharmaceutiques n° 111, 1946 p. 12.
40. FUHNER (H.) — *Medizinische Toxikologie* — Leipzig 1943. Cité par MEYLER (voir Réf. 75).
41. GARCIA-BARBON (V.B.) et BUYLLA (P.A.) — *Revista Clinica Espanola* 1953, **48**, 5.
42. GHOSH (B.N.) — *Pharmacology, Materia Medica and Therapeutics Calcutta* 1946. Cité par MEYLER (voir Réf. 75).
43. GIRARD (M.P.) et KERNY (G.) — Sur la conservation des solutés d'adrénaline *Ann. Pharm. Franç.* 1950, **8**, 462-3.
44. GOODMAN (L.) et GILMAN (A.) — *The Pharmacological basis of Therapeutics. A Textbook of Pharmacology. Toxicology and Therapeutics for Physician and Medical Students.* The Mac Millan Company New-York 1940, p. 175.
45. GOODWIN (L.G.) — *The Chemotherapy of Tropical Diseases. J. Pharm. and Pharmacol.* 1952, **4**, 153-4.
46. GORIS (A.) et LIOT (A.) — Pharmacie Galénique, MASSON Ed. Paris 1952, vol. 2, p. 1524.
47. GUIBERT (L.) et PREAUT (R.) — *Presse Médicale* 1952, **60**, 135.
48. HAZARD (R.) — *Précis de thérapeutique et de pharmacologie.* MASSON Ed. Paris 1946. (passim.)
49. HAZARD (R.) CHEYMOL (J.), CHABRIER (P.) et SMARZEWSKA (K.) — Etude Chimique Pharmacologique et Clinique du Diméthyl-dithio-hydantoïne nouvel anti-épileptique majeur. *Ann. Pharm. Franç.* 1949, **7**, 569-78.
50. HOLLAND (M.O.) — *Hypnotics and Sedatives. Pharmacy international* 1952, **6**, 20-22.
51. JANOT (M.M.) — *Les Antibiotiques. Prod. Pharm.* 1952, **7**, 328.
52. JANOT (M.M.) — Pharmacie Industrielle Chambre Nationale des Fabricants de Produits Pharmaceutiques n° 14, 1950, p. 20.
53. JEANNET (G.) — La Prophylaxie antivénérienne dans l'Armée. *Th. Doct. Univ. Lyon (Médecine)* 1953.

54. Journal Suisse de Pharmacie. Travaux du Comité Central Permanent de l'Opium 1952, Fol. 27, Vol. 90, 490.
55. KAPLAN (L.W.) — Condyloma acuminata. New-Orleans Med. and Syph. Journ. 1945, 91, 388.
56. LABORIT (H.) — Utilisation de la Péthidine en anesthésie. Presse Médicale 1952, 60, 120.
57. LACOSTE (M. L.) — Les Importations de Produits Pharmaceutiques en France Th. Doct. Univ. Paris (Pharmacie) 1950.
58. LAMY et BOURDE — Marseille Chirurgical n° 3, 1950, p. 371-5.
59. LANGEMAN — Journal Suisse de Médecine 1950, 4, 78-81.
60. LEBEAU (P.) et COURTOIS (G.) — Traité de Pharmacie Chimique — MASSON Ed. Paris, 1946 (passim.)
61. LEGER — Presse Médicale 1950, 58, 495.
62. LEQUERLER (Y.) — Traitement des ulcères gastro-duodénaux par la vitamine C à forte dose. Th. Doct. Univ. Paris (Médecine) 1952.
63. LESPAGNOL (A.) — Récents médicaments de synthèse dérivés du Soufre. Prod. Pharm. 1951, 6, 168.
64. LEUALLEN (E.E.) et CHAVKIN (L.T.) — Latest developments in modern medicinals. Pharm. International 1953, 7, 16-63.
65. LEULIER (A.) et REVOL (L.) — Précis de Pharmacie Chimique. MALOINE Ed. Paris 1948. (passim.)
66. LORY (R.), CHARTIER (P.) et SERREAU (P.) — Sur quelques conditions de toxicité du D.D.T. Ann. Pharm. Franç. 1949, 7, 101-4.
67. MANGIERI, ENGELBERG et RANDALL — J. Pharm. Exp. Thérap. 1951, 102, 156.
68. MARCHAL, LEMOINE et GENESKY — Progrès Médical 26 janv. 1935.
69. MARQUEZY (R.A.) — Prémunition de la Tuberculose par le B.C.G. Actualités de Clinique Thérapeutique 1951, FLAMMARION Ed. Paris 1952, p. 36-7.
70. MARTIN (R.) — Traitement moderne de la Fièvre Typhoïde. Actualités de Clinique Thérapeutique 1951, FLAMMARION Ed. Paris 1952, p. 65-6.
71. MATHONAY (A.R.C.) — J. Vener. Dis. Inform. 1949, 30, 125.
72. MAYR (J.) — Die Neben Wirkungen der Arzneimittel auf die Haut. Jena 1950. Cité par MEYLER (voir Réf. 75).

73. MELNOTTE (P.) — Amibiase et Emétine. *Presse Médicale* 1950, **58**, 870.
74. MENEGHINI (P.) et NORZA (L.) — La nicotamide nella cura dell'intolleranza salicyla. *Il Progresso Medico* 1948, **4**, 457-61.
75. MEYLER (L.) — Side effects of drugs. ELSEVIER Publishing Company New-York 1952. (passim.).
76. MITTELSTAEDT (S.G.) et BOENIGK (J.W.) — Changes in Pharmaceutical practices reflected in Texas prescription survey. *J. Americ. Pharm. Assoc.* (partie professionnelle) 1951, **12**, 532-5.
77. MOLHO (D.) — Mode d'action de la Phényl 2 indane-dione 13. *Lyon Pharm.* n° 6, 1953, p. 163-8.
78. MOLHO (D.) — Les anti-coagulants utilisés en thérapeutiques. *LYON Pharm.* n° 8, 1952, p. 240-9 et n° 10, p. 303-15.
79. MOLINIER (Cdt) — Amibiens en FRANCE. *Revue du Corps de Santé Militaire* 1948, **4**, 213.
80. MONCEAUX (R.H.) — Accidents sanguins du Salicylate de sodium. *Presse Médicale* 1949, **57**, 806.
81. MORAUX (J.), MEUNIER (P.), et MENTZER (C.) — Sur une nouvelle anti-vitamine K dissymétrique. L'anaphthyl-3-hydroxy-4-coumarine. *Arch. Inter. Pharmacod.* 1953. Vol. **94**, Fasc. 1.
82. Organe de contrôle des Stupéfiants — Evaluations des besoins du Monde en Stupéfiants en 1953. Nations Unies Genève 1952, **E-DSB-10**.
83. Organisation Mondiale de la Santé, Série Rapport Technique. Lutte anti-vénérienne aux U.S.A. 1950, **15**, 46-60.
84. Org. Mond. Santé Sér. Rapp. Techn. — Comité d'Experts des Insecticides 1950, **4**, 26.
85. Org. Mond. Santé Sér. Rapp. Techn. — Drogues susceptibles d'engendrer la toxicomanie 1950, **21**, 6.
86. Org. Mond. Santé Sér. Rapp. Techn. — Alcoolisme. 1952, **48**, 10-3.
87. Org. Mond. Santé Sér. Rapp. Techn. — Comité d'Experts des Drogues susceptibles d'engendrer la toxicomanie. 1952, **57**, 6-12.
88. Org. Mond. Santé Sér. Rapp. Techn. — Lutte anti-vénérienne. 1953, **63**, 57.
89. PANPANA (E.) — Lutte antipaludique par les insecticides d'action rémanente. Org. Mond. Santé, Palais des Nations, Genève 1951, p. 21.

90. PARAF (J.), ZIVY (P.), BORY (J.), DESBORDES (J.) et PARAF (M.) — Le P.A.S. intra-veineux dans le traitement de la tuberculose pulmonaire commune. *Presse Médicale* 1952, **60**, 3.
91. Pharmacie Industrielle Chambre Syndicale Nationale des Fabricants de Produits Pharmaceutiques n° 5, 1948, p. 137.
92. Pharmacie Industrielle Chambre Syndicale Nationale des Fabricants de Produits Pharmaceutiques n° 8, 1948, p. 177.
93. Pharmacie Industrielle Chambre Syndicale Nationale des Fabricants de Produits Pharmaceutiques n° 12, 1950, p. 137.
94. PLANCHON (L.), BRETIN (P.) et MANCEAU (P.) — Précis de Matière Médicale, MALOINE Ed. Paris 1948. (Passim)
95. (REVOL) — A propos de l'huile soufrée injectable pour pyrothérapie. *Soc. Pharm. Lyon*, Séance du 5 mars 1952.
96. REVOL (L.) — Antiseptiques Modernes. *Lyon Pharm.* (Supp.) n° 4, 1952, p. 4.
97. REVOL (L.) — Phénobarbital et Acide glutamique. *Soc. Pharm. Lyon* Séance 6 février 1952.
98. REVOL (L.) — A propos de l'utilisation de l'acide glutamique dans la débilité mentale. *LYON Pharm.* n° 10, 1950, p. 313.
99. REVOL (L.) et REQUET — *Soc. Pharm. Lyon*, Séances 19 mai et 30 juin 1949.
100. RICE (R.M.) — New drugs and Toxicity. *Drug. Cosm. Industry* 1952, **70**, 614-5.
101. ROCHE Compendium — Edition jubilaire d'Hoffman la Roche et Cie Bâle 1949 p. 168-9.
102. ROUQUES (L.) — L'amide nicotinique dans le traitement des accidents dûs au salicylate. *Presse Médicale* 1949, **57**, 154.
103. ROUSSEL (Laboratoires) — Cortisone 1953. *Printel Edit.* Paris 1953, p. 55-154.
104. SCHNEIDER (J.), CANET (J.) et DUPOUX (R.) — *Soc. Path. Exot.* Séance 12 décembre 1951 in *Bulletin* n° 1, 1952. p. 33-43.
105. SCHWAB (H.) — Morphin und seine Ersatzmittel. *Deutsche Apoth. Z.* 1952, **92**, 399-400.
106. SORENSEN et WRIGHT — *Circulation* 1950, **2**, 658.
107. STAHPMAN, HUEBNER et LINK — *J.B.C.* 1941, **138**, 513.
108. SULLIVAN (M.) et KING (L.S.) — Effects of résin of Podophyllin on normal skin condyloma acuminata, verrucae vulgares... *Arch. Derm. and Syph.* 1947, **56**, 30.

109. SUREAU (B) — Les Associations Antibiotiques (Sulfamides, Sulfones, Antibiotiques fungiques) dans la Thérapeutique des maladies infectieuses. Actualités de Clinique Thérapeutique 1951, FLAMMARION Ed. Paris 1952, p. 50.
 110. The Export Review 1952, **13**, 41.
 111. The Export Review 1952, **13**, 143-63.
 112. TICE (L.F.) — Let's not overlook the sulfas. Pharm. International 1952, **6**, 46-7.
 113. TIFFENEAU (R.) — Prescriptions magistrales et Produits officinaux, BAILLIERE et Fils Ed. Paris 1949, p. 19-21.
 114. TONDI (I.V.) — Deux cas d'anémie hémolytique aiguë par absorption buccale de P.A.S. Il policlinico, sez. pratic. 1951, **58**, 1063-6.
 115. TOURAINE — La Podophylline en Dermatologie. Paris-Médical 1949, **39**, 160.
 116. VALETTE (G.) — La question de la valeur thérapeutique des médicaments. Prod. Pharm. 1951, **6**, 603.
 117. VILANOVA (X.) et CARDENAL (C.) — Die DEHANDLUNG der akuten exsudativa Dermatitis mit, Pod. Arch. Derm. and Syph. 1949, **189**, 231.
 118. WEIL — Revue Médicale Nancy 1951, **76**, 3828.
 119. WEIR (R.) — SOUTHERN Medical Journal 1950, **43**, 868-71.
 120. WEITZ (R.) et SINGIER (J.) — Formulaire de médicaments nouveaux. J.B. BAILLIERE et Fils Ed. Paris 1953, p. 87.
 121. WYSS (F.) et CHODAT — A drogue ancienne, puissance nouvelle; la place actuelle de la Podophylline dans la thérapeutique. Bull. Galenica 1952, **15**, 182-6,
 122. ZUREICH — Journal des Praticiens n° 48, 1950, p. 586.
-

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	17
Analgésiques antipyrétiques et médicaments salicylés ..	23
Anesthésiques	30
Hypnotiques	35
Stupéfiants	41
Antispasmodiques ..	47
Médicaments agissant comme stimulants cortico-médul- laire	49
Médicaments agissant sur la circulation : toni-cardiaques	50
anticoagulants	53
Antihistaminiques	55
Antiseptiques	61
Médication mercurielle et chimiothérapie antisypilitique	75
composés mercuriels	78
composés arsenicaux	80
composés bismuthiques	85
Antimalariques	87
Antiamibiens	93
Parasitocides et insectocides	96
Anthelminthiques	100
antimycosiques	102
Sulfamides et Antibiotiques	103
Sérums et vaccins	112
Vitamines	116
Produits opothérapiques et hormones	119
Révulsifs et Rubéfiants	123
Excipients	124
Expectorants et sédatifs de la toux	125
Purgatifs	128
Alcalins et « neutralisants »	134
Résumé et conclusion	137
Liste des principaux médicaments cités	143
Bibliographie	153

